

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cholsäure (Orphacol[®])

Laboratoires CTRS

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	10
4.2.1 Fragestellung.....	10
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	11
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	11
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	11
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	13
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	14
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	16
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	19
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	19
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	21
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	22
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	23
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	24
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	26
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	28
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	31
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	33
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	36
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	36
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	37
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	40
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	40
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	41
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	41

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	41
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	41
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	42
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	42
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	44
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	45
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	45
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	45
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	47
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	48
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	48
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	49
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	49
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	49
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	49
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	50
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	50
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	51
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	76
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	76
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	76
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	76
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	78
4.7	Referenzliste.....	78
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		81
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		89
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		91
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		94
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		97
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	11
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	38
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	42
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	42
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	43
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	43
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	43
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	46
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	47
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	49

Tabelle 4-23: Übersicht der Ergebnisse 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-defizitärer Patienten unter Cholsäuretherapie	60
Tabelle 4-24: Übersicht der Ergebnisse Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-defizitärer Patienten unter Cholsäuretherapie.....	67
Tabelle 4-25: Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes	70
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	98
Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nicht randomisierten vergleichenden Studien, sowie epidemiologisch relevanten Fallbeschreibungen der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz	30
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	39
Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Primäranalyse)	72
Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Beginns der Behandlung fehlte)	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3 β -HSD	3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase
AGEPS-EPHP	Agence Générale des Equipements et produits de santé-Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris
ALT	Alanin-Transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzgl	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-Regression	nach David Cox benannte Regressionsanalyse
CTRS	Cell Therapies Research & Services
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
Δ^4 -3-oxoR	Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase
EG	Europäische Gemeinschaft
et al.	et alii, und andere
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ -Glutamyl-Transaminase
HR	Hazard Ratio
i. d. R.	in der Regel
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k.A.	keine Angabe
L	Liter
m, ♂	männlich

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
μmol	Mikromol
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
n. a.	nicht anwendbar
n. e.	nicht erhoben
Nr.	Nummer
phys.	physiologisch
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
therap.	therapeutisch
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit
u. a.	unter Anderem
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
w, ♀	weiblich
WHO	World Health Organization
www	world wide web
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

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. [6] Gemäß Angaben des G-BA sind für Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen, geregelt in Anlage II.1 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Fragestellung

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

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

nicht zutreffend.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	europäisch	nicht europäisch	Patientenpopulation im Rahmen der Zulassungserteilung
Erkrankung	3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz	Indikation nicht zutreffend	zugelassenes Anwendungsgebiet von Orphacol®
Intervention	Cholsäure	Intervention nicht zutreffend	Arzneimittel auf welches sich das vorliegende Dossier bezieht

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, je-

weils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische 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 Cholsäure, sowie der Identifikation von Falldokumentationen, die in Abschnitt 4.4.2 dargestellt sind. Außerdem diente die Suche der Identifikation von Daten, die Aussagen über die epidemiologische Situation in Deutschland zulassen und in Modul 3.2.3 aufgeführt sind. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten

„Cholsäure“, „Cholsaeure“, „cholic acid“ bzw. „Orphacol“ nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten „Cholsäure“, „Cholsaeure“ bzw. „cholic acid“ und „Orphacol“ gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft.

Die Treffer wurden nach MS-Excel (Version 2013) exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken. Die Suche diente der Identifizierung von direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche:

In der Recherche wurden keine Studien identifiziert.

Als Einschlusskriterien 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
- Intervention: Cholsäure oder keine Intervention.

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 4.4.2) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien:

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

von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien, die als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingestuft werden sollten, folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubri-

ken erfüllt sein: „*Study Types*“ – *Interventional*; „*Study Designs*“ – *Randomized*. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „*Conditions*“ der Indikation 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Cholsäure schließen lassen. Für den Einschluss von Studien, die als nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingestuft werden sollten, musste die Rubrik „*Study Designs*“ – *Randomized* nicht zutreffen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu*, die als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingestuft werden sollten, mussten folgende Auswahlkriterien in unterschiedlichen Kategorien zutreffen: „*Controlled*“ – *Yes*; „*Randomized*“ – *Yes*. Darüber hinaus mussten die Rubriken „*Term*“ sowie „*Medical Condition*“ auf die Indikation 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz schließen lassen. Die in der Rubrik „*Full Title*“ beschriebene Intervention musste auf Cholsäure als Intervention hindeuten. Für den Einschluss von Studien, die als nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingestuft werden sollten, musste die Kategorie „*Randomized*“ – *Yes* nicht zutreffen.

Studien aus *International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP)* wurden als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „*Study Type*“ – *Interventional*; „*Allocation*“ – *Randomized*. Außerdem musste die „Rubrik „*Health Condition(s) or Problems Study*“ auf die Indikation 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „*Public Title*“ und „*Scientific Title*“ beschriebene Intervention auf die Anwendung von Cholsäure schließen lassen. Für den Einschluss von Studien, die als nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingestuft werden sollten, musste das Kriterium „*Allocation*“ – *Randomized* nicht erfüllt sein.

Studien aus PharmNet.Bund wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „*full title of the trial*“, „*lay person title*“ oder „*abbreviated title*“ auf die Indikation 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention Cholsäure schließen ließen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

nicht zutreffend.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

nicht zutreffend.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

nicht zutreffend.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
 - *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
 - *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
 - *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
 - *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

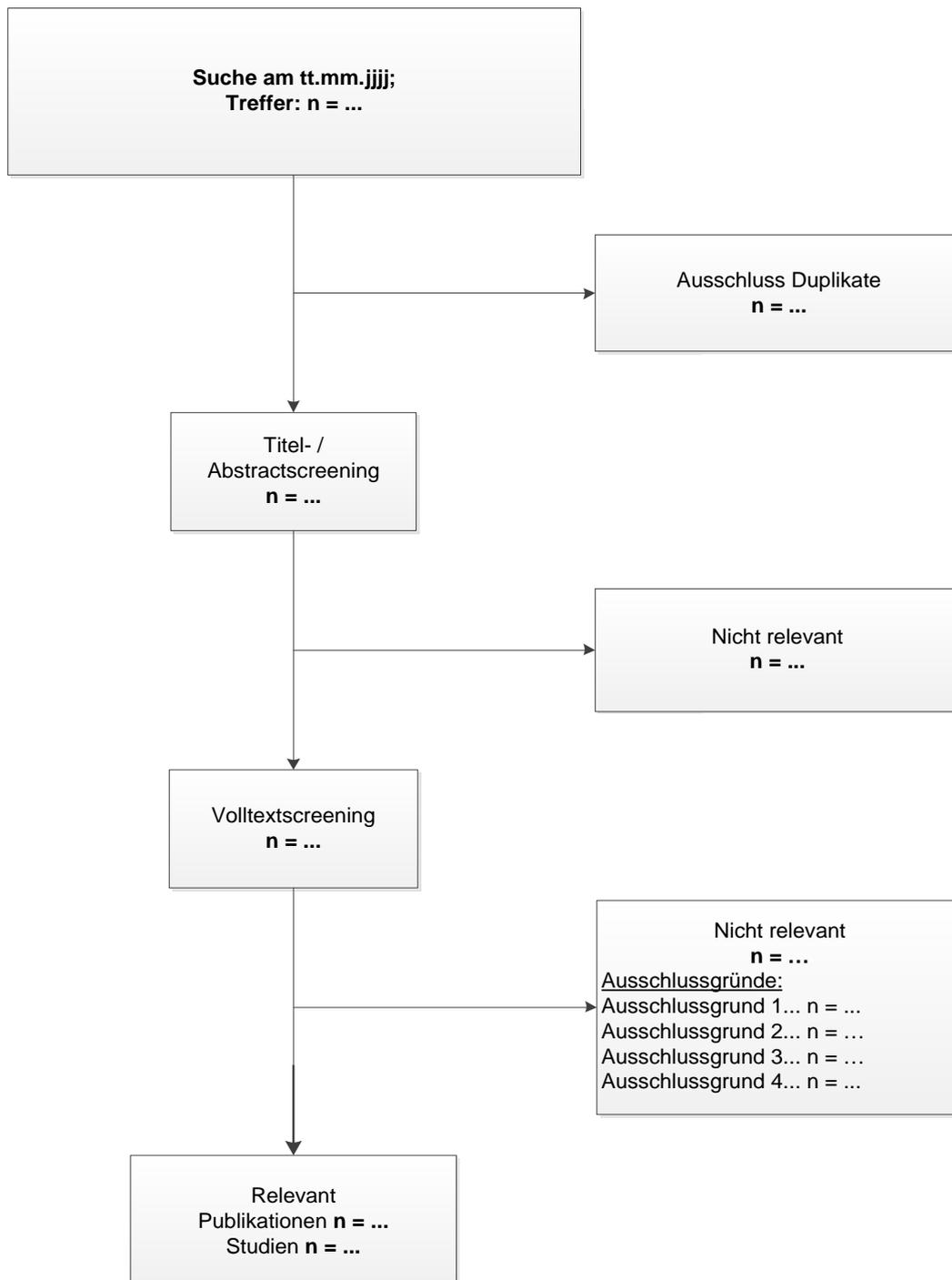


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

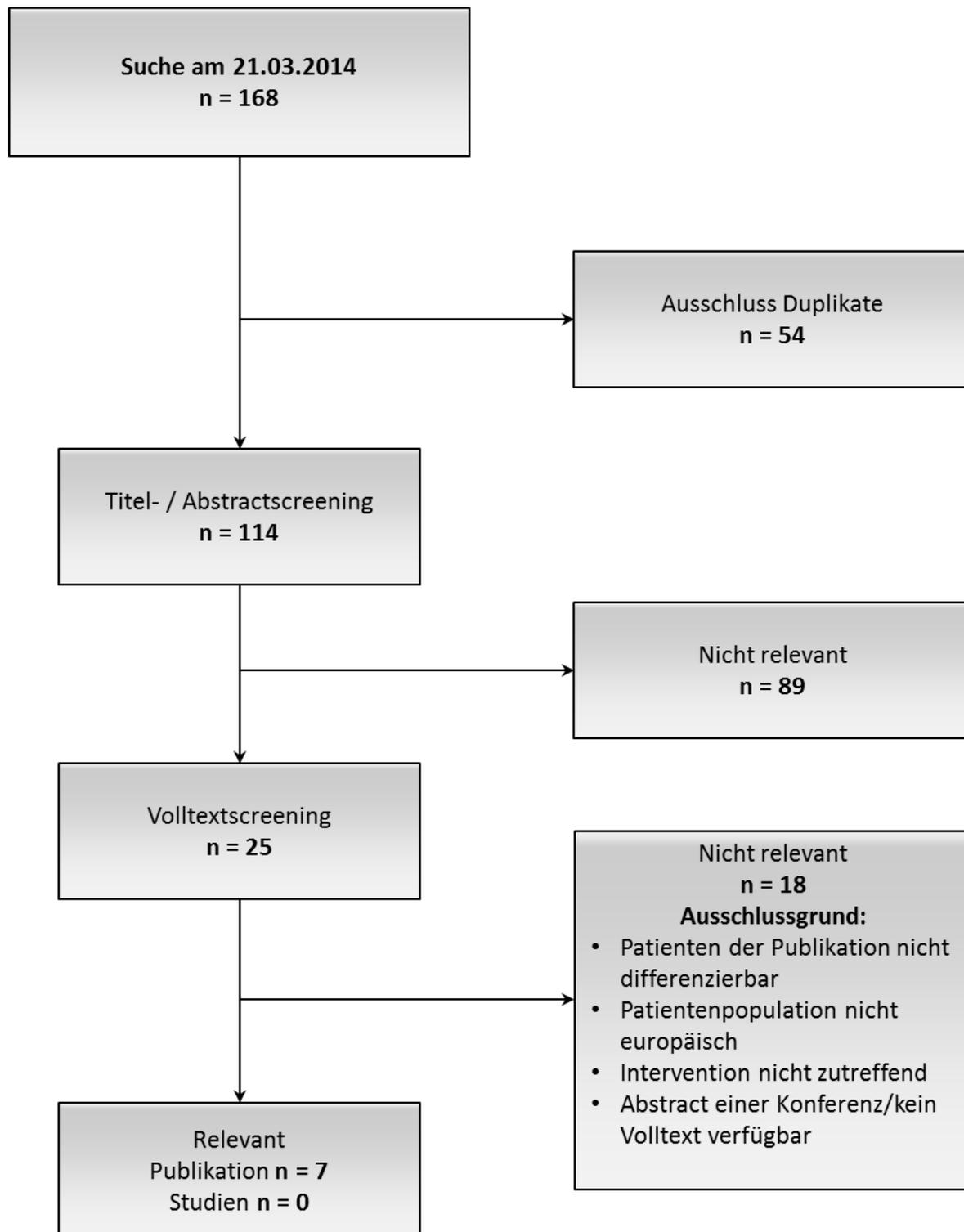


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nicht randomisierten vergleichenden Studien, sowie epidemiologisch relevanten Fallbeschreibungen der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identi- fiziert (ja / nein)	Status (abge- schlossen / abge- brochen / lau- fend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Im Zuge der durchgeführten Registersuche wurden keine Studien identifiziert, die den, in Abschnitt 4.2.2, genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung entsprechen. Stand der Information: 28.04.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Es wurden keine Studien identifiziert.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine Studien identifiziert.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei Cholsäure handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (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). [6] Gemäß der VerfO ist für Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen sind und den Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien, darzulegen (Anlage II.1 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO)).

Cholsäure wurde, ohne die Zulassung begründende Studien, 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. [3] Im Zuge der Erstellung des Nutzendossiers wurde aus Vollständigkeitsgründen eine systematische bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.4 und 4.3.1.1.2), sowie eine Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3, 4.2.3.4 und 4.3.1.1.3) durchgeführt. Bei der Recherche wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier Version 4.1 (28.11.2013) kann für den Fall extrem seltener Erkrankungen die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein. Eine adäquate Dokumentation des Verlaufs von Patienten einschließlich des erwarteten Verlaufs ohne die zu prüfende Intervention (z. B. anhand historischer Patientenverläufe) ist allerdings möglich und bewertbar. [13] Nachfolgend wird, gemäß dem IQWiG-Methodenpapier Version 4.1, die Gesamtheit der bekannten und dokumentierten europäischen Patienten dargestellt, die eine Cholsäuretherapie bzw. keine Therapie erhielt. Die Gesamtheit der europäischen Patienten ergibt sich aus den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, sowie den zusätzlich von *Laboratoires CTRS* bereitgestellten Daten ([9;10;11])

Die nachfolgenden Beschreibungen erfolgen unter Bezugnahme auf die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit*.

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

Mortalität

Die Erkrankung der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz zeigt einen ausgeprägt progressiven Verlauf. Durch fortschreitende Leberzirrhose und resultierendes Leberversagen verläuft die Erkrankung unbehandelt schon im frühen Kindesalter letal. [1;5;23]

Morbidität

Es werden zunächst die 15 Patienten mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz, die eine Cholsäuretherapie erhielten, beschrieben (Tabelle 4-23). Anschließend werden fünf europäische Patienten der 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz aufgeführt, die keine Therapie erhielten und somit geeignet sind, den Verlauf der Erkrankung ohne die zu prüfende Intervention darzustellen. Die dargestellten Patienten sind britischer oder französischer Herkunft. Es kann aber die Annahme getroffen werden, dass aufgrund der demographischen Vergleichbarkeit der Herkunftsländer, der Patienten, mit Deutschland, auch die Patientenpopulationen vergleichbar sind. [7;8]

Bei der folgenden Beschreibung werden die Patienten zur leichteren Identifikation genauso wie in der Originalquelle bezeichnet. Die Mehrheit der Patienten erhielt vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits eine andere Medikation. Nachfolgend werden aus Transparenzgründen sowohl die Laborparameter bei erstmaliger Aufnahme der Patienten als auch zu Beginn der Cholsäuretherapie dargestellt. Die vor der Einleitung der Cholsäuretherapie erhobenen Werte werden durch runde Klammern „(...)“ eingefasst.

Patientenverläufe unter Cholsäuretherapie

Patient 1 (A)

Bei Patient 1 (A) (♂) wurde die Krankheit im Alter von 0,3 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 4,4 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus und Hepatomegalie. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Serum von 11 (8,3) $\mu\text{mol/L}$ auf 0,92 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((50) vs. 0 $\mu\text{mol/L}$). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (ALT: 248 (34) vs. 12 U/L; Bilirubin: 80 (22) vs. 6 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert war lediglich zu Therapiebeginn leicht erhöht (31 (15) vs. 10 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 1 (A) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Patient 1 (A) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 1 (A) am Leben ist.

Patient 2 (B)

Bei Patient 2 (B) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,8 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 4,9 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Steatorrhoe geprägt. Im Verlauf der Therapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Serum von (9) $\mu\text{mol/L}$ auf 1,51 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((36) vs. 0 $\mu\text{mol/L}$). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (ALT: 67 (80) vs. 20 U/L; Bilirubin: 74 (26) vs. 4 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (10 (21) vs. 10 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 2 (B) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Patient 2 (B) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 2 (B) am Leben ist.

Patient 3 (C)

Bei Patient 3 (C) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 3,9 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 8,3 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus und Hepatomegalie. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich (1,25 vs. 4,51 $\mu\text{mol/L}$). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((15) vs. 0 $\mu\text{mol/L}$). Der Leberparameter ALT war zu keinem Zeitpunkt pathologisch erhöht (ALT: 21 (18) vs. 14 U/L). Der Leberparameter Bilirubin sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (Bilirubin: 115 (18) vs. 5 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (10 (12) vs. 7 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 3 (C) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Patient 3 (C) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 3 (C) am Leben ist.

Patient 4 (D1)

Bei Patient 4 (D1) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,5 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 4,8 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus und Hepatomegalie. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Serum von 4 (2) $\mu\text{mol/L}$ auf 0,86 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((55) vs. 0 $\mu\text{mol/L}$). Der erhöhte Leberparameter ALT sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (ALT: 89 (23) vs. 12 U/L). Der Leberparameter Bilirubin blieb während des Therapieverlaufs auf pathologischem Niveau (36 (47) vs. 37 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert war zu Therapiebeginn leicht erhöht (34 (9) vs. 6 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 4 (D1) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Bei Patient 4 (D1) handelt es sich um die Schwester von Patient 5 (D2). Patient 4 (D1) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 4 (D1) am Leben ist.

Patient 5 (D2)

Bei Patient 5 (D2) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,5 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 0,7 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Hypokalzämie geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich (8 (1) vs. 6,98 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((16) vs. 1,5 µmol/L). Der Leberparameter ALT war bereits zu Therapiebeginn im physiologischen Bereich (ALT: 30 U/L), für spätere Zeitpunkte sind keine Daten verfügbar. Der Leberparameter Bilirubin zeigte zu Therapiebeginn kein pathologisches Niveau (14 µmol/L), für spätere Zeitpunkte sind keine Daten verfügbar. Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn nicht in einem pathologischen Bereich (17 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 5 (D2) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 5 (D2) handelt es sich um die Schwester von Patient 4 (D1). Patient 5 (D2) wurde länger als drei Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 5 (D2) am Leben ist.

Patient 6 (E1)

Bei Patient 6 (E1) (♂) wurde die Krankheit im Alter von 0,9 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 5,8 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Hepatomegalie geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich ((3) vs. 3,55 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((25) vs. 0,75 µmol/L). Der Leberparameter ALT sank im Therapieverlauf (ALT: 35 (33) vs. 14 U/L). Der initial erhöhte Leberparameter Bilirubin sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (Bilirubin: 23 (31) vs. 6 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (15 (7) vs. 15 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 6 (E1) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Bei Patient 6 (E1) handelt es sich um den Bruder von Patient 7 (E2). Patient 6 (E1) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 6 (E1) am Leben ist.

Patient 7 (E2)

Bei Patient 7 (E2) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,75 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 13,6 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Rachitis, sowie Vitamin K- und E-Mangel. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich (13 (1) vs. 3,66 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((50) vs. 0 µmol/L). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf physiologisches Niveau (ALT: 65 (20) vs. 17 U/L; Bilirubin: 25 (15) vs. 6 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (15 (7) vs. 12 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 7 (E2) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Bei Patient 7 (E2) handelt es sich um die Schwester von Patient 6 (E1). Patient 7 (E2) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 7 (E2) am Leben ist.

Patient 8 (F)

Bei Patient 8 (F) (♂) wurde die Krankheit im Alter von 1,75 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 2,3 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus, Hepatomegalie und Steatorrhoe. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Urin nur unwesentlich (4,9 (4) vs. 5 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((54,5) vs. 1 µmol/L). Der erhöhte Leberparameter ALT sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau, (ALT: 86 (38) vs. 15 U/L). Der Leberparameter Bilirubin verbesserte sich bereits unter der, der Cholsäuretherapie vorangegangenen Therapie und zeigte nur noch eine unwesentliche Änderung unter Cholsäuretherapie (100 (15) vs. 25 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (27 (19) vs. 5 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 8 (F) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Patient 8 (F) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 8 (F) am Leben ist.

Patient 9 (G1)

Bei Patient 9 (G1) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 2,0 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 2,3 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Hepatomegalie geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Serum von 7 (6) $\mu\text{mol/L}$ auf 1 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((65) vs. 0,04 $\mu\text{mol/L}$). Der Leberparameter ALT sank bereits unter der vorangegangenen Therapie und zeigte nur noch eine unwesentliche Änderung unter Cholsäuretherapie (64 (23) vs. 24 $\mu\text{mol/L}$). Der Leberparameter Bilirubin war zu Therapiebeginn erhöht und sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (Bilirubin: 80 (22) vs. 6 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (16 (11) vs. 10 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 9 (G1) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, behandelt. Bei Patient 9 (G1) handelt es sich um die Schwester von Patient 10 (G2). Patient 9 (G1) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 9 (G1) am Leben ist.

Patient 10 (G2)

Bei Patient 10 (G2) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 2,4 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 11,7 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Hepatosplenomegalie und Vitamin K-Mangel. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der initiale Gallensäuregehalt im Serum von (4) $\mu\text{mol/L}$ auf 0,94 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((73) vs. 0 $\mu\text{mol/L}$). Die anfänglich, im oberen physiologischen Bereich liegenden, Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf solide physiologische Werte (ALT: 30 (21) vs. 6 U/L, Bilirubin: 17 (8) vs. 5 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu keinem Zeitpunkt in einem pathologischen Bereich (20 (9) vs. 9 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 10 (G2) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 10 (G2) handelt es sich um die Schwester von Patient 9 (G1). Patient 10 (G2) wurde länger als zehn Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 10 (G2) am Leben ist.

Patient 11 (H)

Bei Patient 11 (H) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,16 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 1,3 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus und farblosen Stuhl. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich (0 vs. 0,62 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((17) vs. 1 µmol/L). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf physiologisches Niveau (ALT: 1.412 (181) vs. 27 U/L; Bilirubin: 254 (86) vs. 4 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu Beginn der Therapie in einem pathologischen Bereich (56 (49) U/L), über mögliche Veränderungen im Verlauf der Cholsäuretherapie liegen keine Daten vor (Tabelle 4-23). Patient 11 (H) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure, sowie einer Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Cholsäure behandelt. Patient 11 (H) wurde länger als neun Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 11 (H) am Leben ist.

Patient 12 (I1)

Bei Patient 12 (I1) (♂) wurde die Krankheit im Alter von 0,5 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 5,2 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Hepatomegalie, Steatorrhoe und Hypokalzämie. Im Verlauf der Cholsäuretherapie veränderte sich der Gallensäuregehalt im Serum nur unwesentlich (< 6 (4) vs. 4,46 µmol/L). Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((23) vs. 1,9 µmol/L). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf physiologisches Niveau (ALT: 94 (104) vs. 16 U/L; Bilirubin: 80 (22) vs. 6 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn in einem pathologischen Bereich (134 (59) vs. 12 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 12 (I1) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 12 (I1) handelt es sich um den Bruder von Patient 13 (I2). Patient 12 (I1) wurde länger als fünf Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 12 (I1) am Leben ist.

Patient 13 (I2)

Bei Patient 13 (I2) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,08 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 0,3 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Steatorrhoe geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Urin von 9,7 µmol/L auf 0,86 µmol/L. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((15) vs. 0 µmol/L). Der Leberparameter ALT befand sich zu keinem Zeitpunkt auf einem pathologischen Niveau (ALT: 16 (23) vs. 12 U/L). Der Leberparameter Bilirubin war zu Therapiebeginn im oberen physiologischen Bereich und erreichte im Verlauf der Therapie ein solides physiologisches Niveau (Bilirubin: 13 (8) vs. 6 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn im pathologischen Bereich (32 (16) vs. 15 U/L) (Tabelle 4-23). Patient 13 (I2) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 13 (I2) handelt es sich um die Schwester von Patient 12 (I1). Patient 13 (I2) wurde länger als vier Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 13 (I2) am Leben ist.

Patient J

Bei Patient J (♂) wurde die Krankheit im Alter von 0,08 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 4,6 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus, Hepatomegalie, Steatorrhoe und Hypokalzämie. Initial lag ein Gallensäuregehalt im Serum von 3,6 µmol/L vor. Bezüglich der pathologischen Metabolite liegen keine Daten vor. Der Leberparameter ALT zeigte zu Therapiebeginn kein pathologisches Niveau (ALT: 38 U/L). Der Leberparameter Bilirubin war hingegen pathologisch erhöht (Bilirubin: 20 µmol/L). Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn nicht in einem pathologischen Bereich (17 U/L) (Tabelle 4-23). Für Patient J sind keine weiteren Daten verfügbar, da er nach fünfmonatiger Cholsäuretherapie aus der Langzeitbeobachtung ausgeschlossen wurde. Patient J wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt.

Patient AB

Bei Patient AB (♀) wurde die Krankheit im perinatalen Alter erstmalig beschrieben und eine Kombinationstherapie, bestehend aus Chenodeoxycholsäure und Cholsäure, eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Ikterus, Rachitis und Steatorrhoe. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der initial erhöhte Leberparameter Bilirubin von 188 µmol/L auf ein physiologisches Niveau (Tabelle 4-23). Weitere Daten des Patienten AB stehen nicht zur Verfügung. Patient AB wurde vor Beginn der Cholsäure-Kombinationstherapie bereits mit Chenodeoxycholsäure behandelt. Patient AB wurde länger als ein Jahr mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient AB am Leben ist.

Tabelle 4-23: Übersicht der Ergebnisse 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-defizitärer Patienten unter Cholsäuretherapie

Patient	Gendefekt	Manifestation, Alter [Jahre]	Symptomatik zu Behandlungsbeginn	Behandlungsbeginn, Alter [Jahre]	Gallensäuregehalt im Serum [μ mol/L]		Pathologische Metabolite [μ mol/L]		ALT [U/L]		Bilirubin [μ mol/L]		GGT [U/L]		Quelle
					Physiologischer Bereich: < 15*	Therapie	Physiologischer Bereich: 0*	Therapie	Physiologischer Bereich: < 40*	Therapie	Physiologischer Bereich: 0-17*	Therapie	Physiologischer Bereich: < 30*	Therapie	
1 (A)	Exon 6 1024delT	0,3	Ikterus, Hepatomegalie	4,4	11 (6)	0,92	(50)	0	248 (34)	12	80 (22)	6	31 (15)	10	[2;10;12]
2 (B)	Exon 2 292insC	0,08	Steatorrhoe	4,9	Spuren (9)	1,51	(36)	0	67 (80)	20	74 (26)	4	10 (21)	14	[2;10;12]
3 (C)	Exon 1 16C>T	3,9	Ikterus, Hepatomegalie	8,3	1,25 (4)	4,51	(15)	0	21 (18)	14	115 (18)	5	10 (12)	7	[2;10;12]
4 (D1)	Exon 2 292insC	0,5	Ikterus, Hepatomegalie	4,8	4 (2)	0,86	(55)	0	89 (23)	12	36 (47)	37	34 (9)	6	[2;10;12]
5 (D2)	Exon 2 292insC	0,5	Hypokalzämie	0,7	8 (1)	6,98	(16)	1,5	30	n. e.	14	n. e.	17	n. e.	[2;10;12]
6 (E1)	<i>Splice junction</i> Intron 5 695-1G>A und <i>Splice junction</i> Intron 2 322+1G>T	0,9	Hepatomegalie	5,8	n. e. (3)	3,55	(25)	0,75	35 (33)	14	23 (31)	6	15 (7)	15	[2;10;12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Gendefekt	Manifestation, Alter [Jahre]	Symptomatik zu Behandlungsbeginn	Behandlungsbeginn, Alter [Jahre]	Gallensäuregehalt im Serum [µmol/L] Physiologischer Bereich: < 15*		Pathologische Metabolite [µmol/L] Physiologischer Bereich: 0*		ALT [U/L] Physiologischer Bereich: < 40*		Bilirubin [µmol/L] Physiologischer Bereich: 0-17*		GGT [U/L] Physiologischer Bereich: < 30*		Quelle
					initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	
7 (E2)	<i>Splice junction</i> Intron 5 695-1G>A und <i>Splice junction</i> Intron 2 c.322+1G>T	0,75	Rachitis, Vitamin K- und E Mangel	13,6	13 (1)	3,66	(50)	0	65 (20)	17	25 (15)	6	15 (7)	12	[2;10;12]
8 (F)	Exon 4 439G>A	1,75	Ikterus, Hepatomegalie, Steatorrhoe	2,3	4,9 (4)	5	(54,5)	1	86 (38)	15	100 (15)	25	27 (19)	5	[2;10;12]
9 (G1)	Exon 4 439>A	2	Hepatomegalie	2,3	7 (6)	1	(65)	0,04	64 (23)	24	6 (4)	7	16 (11)	10	[2;10;12]
10 (G2)	Exon 4 439>A	2,4	Hepatosplenomegalie, Vitamin K-Mangel	11,7	n. e. (4)	0,94	(73)	0	30 (21)	6	17 (8)	5	20 (9)	9	[2;10;12]
11 (H)	Exon 1 114insCC und Exon 1 73delGTG	0,16	Ikterus, farbloser Stuhl	1,3	0 (Spuren)	0,62	(17)	1	1.412 (181)	27	254 (86)	4	56 (49)	n. e.	[2;10;12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Gendefekt	Manifestation, Alter [Jahre]	Symptomatik zu Behandlungsbeginn	Behandlungsbeginn, Alter [Jahre]	Gallensäuregehalt im Serum [µmol/L] Physiologischer Bereich: < 15*		Pathologische Metabolite [µmol/L] Physiologischer Bereich: 0*		ALT [U/L] Physiologischer Bereich: < 40*		Bilirubin [µmol/L] Physiologischer Bereich: 0-17*		GGT [U/L] Physiologischer Bereich: < 30*		Quelle
					initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	
12 (I1)	Exon 1 45-46delAG und Intron 3 432delA	0,5	Hepatomegalie, Steatorrhoe, Hypokalzämie	5,2	<6 (4)	4,46	(23)	1,9	94 (104)	16	134 (59)	12	50 (57)	18	[2;10;12]
13 (I2)	Exon 1 45-46delAG und Intron 3 432delA	0,08	Steatorrhoe	0,3	9,7 (n. e.)	0,86	15	0	16 (23)	12	13 (8)	6	32 (16)	15	[2;10;12]
J	n. e.	0,08	Ikterus, Hepatomegalie, Steatorrhoe, Hypokalzämie	4,6	3,6	n. e.	n. e.	n. e.	38	n. e.	20	n. e.	17	n. e.	[10]
AB	n. e.	perinatal	Ikterus, Rachitis, Steatorrhoe	n. a.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	188	phys.	n. e.	n. e.	[4]

*: Als Quelle für die physiologischen Werte wurde die Publikation Gonzales et al. 2006 genutzt. [10]

a: Als initiale Laborparameter werden diejenigen Werte angeführt, die erstmals (nach vorangegangener Therapie) für den jeweiligen Patienten erhoben worden.

ALT: Alanin Transaminase, GGT: γ -Glutamyl-Transaminase, L: Liter, m: männlich, µmol: Mikromol, n. a. nicht anwendbar, n. e.: nicht erhoben, phys.: physiologisch, U: Unit, w: weiblich

Patientenverläufe ohne Cholsäuretherapie

Patient D0

Patient D0 (♀) verstarb im Alter von etwa vier Jahren in Folge einer Cholestase. Eine postmortal durchgeführte Leberbiopsie zeigte eine ausgeprägte Zirrhose begleitet von hepatischer Cholestase. Die Symptomatik und die nahe Verwandtschaft zu diagnostizierten Patienten (4 (D1), 5 (D2)) (Tabelle 4-23) lassen auf 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [10]

Patient SibA

Patient SibA (♂) verstarb im Alter von drei Jahren in Folge eines mit einer pleuropulmonalen Staphylokokken-Infektion assoziierten Leberversagens. Eine Leberbiopsie zeigte eine portale Fibrose und das Auftreten einer Riesenzellinfiltration. Eine Therapie durch Immunsuppressiva versagte. Die Symptomatik eines Ikterus in Abwesenheit von Pruritus, Hepatosplenomegalie und portaler Hypertension, sowie die nahe Verwandtschaft zu einem diagnostizierten Patienten (1 (A)) (Tabelle 4-23) lassen auf 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [10]

Patient SibC

Patient SibC (♀) verstarb im Alter von sechs Jahren in Folge eines Leberversagens aufgrund einer Zirrhose ungeklärter Ursache. Die Symptomatik der Erkrankung, sowie die nahe Verwandtschaft zu einem diagnostizierten Patienten (3 (C)) (Tabelle 4-23) lassen auf 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [10]

Patient Sib1

Patient Sib1 (♀) verstarb im Alter von elf Jahren in Folge gastrointestinaler Blutungen. Eine postmortal durchgeführte Leberbiopsie zeigte eine Leberzirrhose und ein pulmonales Emphysem. Eine Therapie durch Immunsuppressiva versagte. Die Symptomatik einer cholestatischen Lebererkrankung, assoziiert mit einer *Escherichia Coli*-vermittelten Sepsis, sowie die nahe Verwandtschaft zu einem diagnostizierten Patienten (Fi)* lassen auf 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [9]

Patient Sib2

Patient Sib2 (♂) verstarb im Alter von einem halben Jahr in Folge eines Leberversagens aufgrund einer perinatalen Cholestase. Eine Leberbiopsie zeigte Riesenzellhepatitis und Leberzirrhose. Die Symptomatik, sowie die nahe Verwandtschaft zu einem diagnostizierten Patienten (Fi)* lassen auf 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [9]

*Patient (Fi) wurde mit einer anderen als der zu prüfenden Intervention behandelt und ist daher nicht in Tabelle 4-23 aufgeführt.

Lebensqualität

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde im Rahmen der Falldokumentationen nicht erhoben.

Sicherheit

Die Nutzendimension *Sicherheit* wurde im Rahmen der Falldokumentationen nicht erhoben. Informationen zu Sicherheit und Verträglichkeit können aus der Fachinformation von Orphacol[®] entnommen werden. [15] Bei Studien mit gesunden Probanden wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse festgestellt. [HHHCTD2-7-4] Ferner handelt es sich bei der Cholsäuregabe um die Supplementierung eines körpereigenen Stoffes. Aus diesem Grund, ist davon auszugehen, dass in physiologischer Dosierung keine unerwünschten Ereignisse auftreten.

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

Mortalität

Die Erkrankung der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz zeigt einen ausgeprägt progressiven Verlauf. Durch fortschreitende Leberzirrhose und folgendes Leberversagen verläuft die Erkrankung unbehandelt schon im frühen Kindesalter letal. [1;23]

Morbidität

Bei der folgenden Beschreibung werden die Patienten zur leichteren Identifikation genauso wie in der Originalquelle bezeichnet. Die Mehrheit der Patienten erhielt vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits eine andere Medikation. Nachfolgend werden aus Transparenzgründen sowohl die Laborparameter bei erstmaliger Aufnahme der Patienten als auch zu Beginn der Cholsäuretherapie dargestellt. Die vor der Einleitung der Cholsäuretherapie erhobenen Werte werden durch runde Klammern „(...)“ eingefasst.

Es werden zunächst die fünf Falldokumentationen dargestellt, welche Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz, die eine Cholsäuretherapie erhielten, beschreiben (Tabelle 4-24). Es folgt die Beschreibung eines europäischen Falls der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz, der in der genannten systematischen Literaturrecherche identifiziert wurde und den Verlauf der Erkrankung ohne die zu prüfende Intervention darstellt. Die dargestellten Patienten sind britischer oder französischer Herkunft. Es kann daher die Annahme getroffen werden, dass aufgrund der demografischen Vergleichbarkeit der Herkunftsländer der Patienten mit Deutschland [7;8], die Patientenpopulation vergleichbar ist.

Patientenverläufe unter Cholsäuretherapie

Patient 14 (J1)

Bei Patient 14 (J1) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,1 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 0,7 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch einen cholestatischen Ikterus geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der, unter der vorangegangenen Therapie erhöhte, Gallensäuregehalt im Serum von 4 (30) $\mu\text{mol/L}$ auf 11,6 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((88,5) vs. 32,8 $\mu\text{mol/L}$). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf ein nahezu bzw. physiologisches Niveau (ALT: 1.110 (144) vs. 40 U/L; Bilirubin: 314 (304) vs. 8 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn über dem physiologischen Niveau und sank im Therapieverlauf auf einen Wert im Normbereich (48 (48) vs. 22 U/L) (Tabelle 4-24). Patient 14 (J1) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Chenodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 14 (J1) handelt es sich um die Zwillingsschwester von Patient 15 (J2). Patient 14 (J1) wurde länger als acht Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 14 (J1) am Leben ist.

Patient 15 (J2)

Bei Patient 15 (J2) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,1 Jahren erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie im Alter von 0,7 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch einen cholestatischen Ikterus geprägt. Im Verlauf der Cholsäuretherapie reduzierte sich der Gallensäuregehalt im Serum von 7 (11) $\mu\text{mol/L}$ auf 3,9 $\mu\text{mol/L}$. Es kam zu einer Reduktion der pathologischen Metabolite ((124) vs. 4,3 $\mu\text{mol/L}$). Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (ALT: 1.540 (284) vs. 12 U/L; Bilirubin: 313 (51) vs. 6 $\mu\text{mol/L}$). Der GGT-Wert lag zu Therapiebeginn leicht über dem physiologischen Niveau und sank im Therapieverlauf auf einen Wert im Normbereich (48 (138) vs. 12 U/L) (Tabelle 4-24). Patient 15 (J2) wurde vor Beginn der Cholsäuretherapie bereits mit Chenodeoxycholsäure behandelt. Bei Patient 15 (J2) handelt es sich um die Zwillingsschwester von Patient 14 (J1). Patient 15 (J2) wurde länger als acht Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient 15 (J2) am Leben ist.

Patient BH

Bei Patient BH (1) (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,16 Jahren erstmalig beschrieben und eine Kombinationstherapie, bestehend aus Chenodeoxycholsäure und Cholsäure eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch einen cholestatischen Ikterus geprägt. Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie deutlich (ALT: 1.702 vs. 184 U/L; Bilirubin: 446 vs. 117 µmol/L). Der GGT-Wert lag durchgehend über dem physiologischen Niveau (103 vs. 243 U/L) (Tabelle 4-24). Nach einer sechswöchigen Therapie wurde die Medikation unterbrochen. Obwohl die Chenodeoxycholsäuregabe wieder eingeleitet wurde, verschlechterte sich die Funktion der Leber nachfolgend dramatisch. Patient BH (1) wurde durch eine Lebertransplantation kuriert.

Patient MS

Bei Patient MS (♀) wurde die Krankheit im Alter von 0,08 Jahren erstmalig beschrieben und eine Kombinationstherapie, bestehend aus Chenodeoxycholsäure und Cholsäure im Alter von 0,6 Jahren eingeleitet. Die klinische Symptomatik umfasste Steatorrhoe und Rachitis. Die erhöhten Leberparameter ALT und Bilirubin sanken im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau (ALT: 1.123 (252) U/L vs. physiologisches Niveau; Bilirubin: 316 (88) µmol/L vs. physiologisches Niveau). Der GGT-Wert lag in einem normalen Bereich (Tabelle 4-24). Patient MS wurde vor Beginn der Kombinationstherapie bereits mit Ursodeoxycholsäure behandelt. Patient MS wurde länger als acht Jahre mit Cholsäure behandelt. Es liegen keine veröffentlichten Informationen über eine Therapieunterbrechung, eine Lebertransplantation oder den Eintritt anderer unerwünschter Ereignisse seitens des Patienten vor. Entsprechend der Abwesenheit divergierender Information, kann davon ausgegangen werden, dass Patient MS am Leben ist.

Patient 3

Bei Patient 3 (♀) wurde die Krankheit im perinatalen Alter erstmalig beschrieben und eine Cholsäuretherapie eingeleitet. Die klinische Symptomatik war durch Ikterus geprägt. Der erhöhte Leberparameter ALT sank im Verlauf der Therapie auf ein physiologisches Niveau, (ALT: 390 U/L vs. physiologisches Niveau). Der GGT-Wert erreichte im Therapieverlauf ein physiologisches Niveau (40 U/L vs. physiologisch) (Tabelle 4-24). Bei Patient 3 handelt es sich um die Schwester von Patient 2. Patient 3 wurde länger als 0,6 Jahre mit Cholsäure behandelt. Patient 3 wird gegenwärtig durch Cholsäuregabe behandelt und durchläuft eine normale Entwicklung. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist nicht dokumentiert (Stand 2013).

Tabelle 4-24: Übersicht der Ergebnisse Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-defizitärer Patienten unter Cholsäuretherapie

Patient	Gen-defekt	Manifestation, Alter [Jahre]	Symptomatik zu Behandlungsbeginn	Behandlungsbeginn, Alter [Jahre]	Gallensäuregehalt im Urin [μ mol/L]		Pathologische Metabolite [μ mol/L]		ALT [U/L]		Bilirubin [μ mol/L]		GGT [U/L]		Quelle
					initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	initial ^a	Therapie	
14 (J1)	Exon 4 467C>G und Exon 7 850C>T	0,1	Ikterus	0,7	4 (30)	11,6	(88,5)	32,8	1.110 (144)	40	314 (304)	8	48 (48)	22	[10;11;12]
15 (J2)	Exon 4 467C>G und Exon 7 850C>T	0,1	Ikterus	0,7	7 (11)	3,9	(124)	4,3	1.540 (284)	12	313 (51)	6	48 (138)	12	[10;11;12]
BH (P1)	511delT	0,16	Cholestatischer Ikterus	n. a.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	1.702	184	446	117	103	243	[20]
MS	662C>T	0,08	Stetorrhoe, Rachitis	0,6	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	1.123 (252)	phys.	316 (88)	phys.	n. e.	n. e.	[4;20;22]
Patient 3	587delG	perinatal	Ikterus	n. a.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	390	phys.	6	phys.	40	phys.	[21]

*: Als Quelle für die physiologischen Werte wurde die Publikation Gonzales et al. 2006 genutzt. [10]

a: Als initiale Laborparameter werden diejenigen Werte angeführt, die erstmals (nach vorangegangener Therapie) für den jeweiligen Patienten erhoben worden.

ALT: Alanin Transaminase, GGT: γ -Glutamyl-Transaminase, L: Liter, m: männlich, μ mol: Mikromol, n. a. nicht anwendbar, n. e.: nicht erhoben, phys.: physiologisch, U: Unit, w: weiblich

Patientenverläufe ohne Cholsäuretherapie

Patient 2

Patient 2 (♀) verstarb im Alter von 0,75 Jahren in Folge eines Leberversagens. Im Zuge einer Leberbiopsie wurde eine Riesenzellinfiltration festgestellt. Die Symptomatik einer cholestatischen Lebererkrankung begleitet von einem kontinuierlichem Bilirubinanstieg, sowie die nahe Verwandtschaft zu einem diagnostizierten Patienten (Patient 3) (Tabelle 4-24) sowie der Befund einer Mutation im *AKR1D1*-Gen lassen auf Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz als Todesursache schließen. [21]

Lebensqualität

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde im Rahmen der Falldokumentationen nicht erhoben.

Sicherheit

Die Nutzendimension *Sicherheit* wurde im Rahmen der Falldokumentationen nicht erhoben. Informationen zu Sicherheit und Verträglichkeit können aber aus der Fachinformation von Orphacol[®]. [15] Bei Studien mit gesunden Probanden wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse festgestellt. [14] Ferner handelt es sich bei Cholsäure um einen körpereigenen Stoff, weshalb davon auszugehen ist, dass in physiologischer Dosierung keine unerwünschten Ereignisse auftreten.

Durch *Laboratoires CTRS* werden zusätzliche, die Zielpopulation betreffende, Daten zur Verfügung gestellt. Diese umfassen weitere Patienten, sowie Zeiträume, die über die in diesem Abschnitt dargestellten, hinausgehen. Diese Daten unterliegen Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen und sind entsprechend in Modul 5 (Dossier_Orphacol\Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte [18;19]) abgelegt.

Überlebenszeitanalyse

Um dem, im Zuge der formalen Prüfung auf Vollständigkeit (gemäß § 11 Absatz 2 Kapitel 5 der VerfO), angebrachten Prüfvermerk nachzukommen, wird im nachstehenden Abschnitt der Krankheitsverlauf in Form einer für *time-to-event* Analysen geeigneten Weise präsentiert. Es folgt die Darstellung von Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, sowie eine tabellarische Präsentation der Zeiten bis zum Ereignis bzw. der Zensierung. Bei den durchgeführten Analysen wurden die vorangehend beschriebenen Patienten berücksichtigt, aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgte dabei eine zusammenfassende Auswertung für 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz.

Zunächst wird die Methode zur Generierung einer Kaplan-Meier-Kurve beschrieben, die zugrunde gelegten Daten (Tabelle 4-25) abgebildet und die Ergebnisse in Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 grafisch dargestellt. Es folgen die Beschreibung, sowie die Interpretation der Ergebnisse. Aus Vollständigkeitsgründen sind der Programmcode, sowie eine Excel-Datei, welche die genutzten Daten im Detail präsentiert, in Modul 5 (Dossier_Orphacol\Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte [16;17]) hinterlegt.

Methode zur Generierung einer Kaplan-Meier-Kurve zur Abbildung der geschätzten ereignisfreien Überlebenszeiten

Um eine Analyse der Beobachtungszeiten der Patienten im Sinne einer Überlebenszeitanalyse vornehmen zu können, wurde als Erkrankungsbeginn (entspricht dem Beginn der Personenzeit unter Risiko) der Zeitpunkt der Geburt angenommen. Danach wurde die Personenzeit unter Risiko für jeden Patienten in exponierte (dies bedeutet unter Cholsäurebehandlung) und nicht-exponierte (dies bedeutet ohne Behandlung) Personenzeit aufgeteilt. Patienten, die nicht von Geburt an durch Cholsäuremedikation behandelt wurden, trugen somit sowohl Personenzeit zur Gruppe der Unbehandelten (vor dem Beginn ihrer Therapie), wie auch zur Gruppe der Behandelten bei. Wenn bei Patienten der Zeitpunkt des Beginns der Therapie nicht bekannt war, wurde der Erkrankungsbeginn (Diagnosestellung) als Beginn der Behandlung gewertet. Um die, aus der getroffenen Annahme resultierende Verzerrung, zu berücksichtigen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. In dieser Analyse wurden alle Patienten, bei denen Angaben den Zeitpunkt des Beginns der Behandlung betreffend fehlten, aus der Analyse ausgeschlossen.

Als Beobachtungsbeginn wurde der Beginn der jeweiligen Expositionsperiode festgelegt. Die Beobachtungszeit endete mit einem Ereignis (Tod oder Lebertransplantation) oder Zensierung (*Lost-To-Follow-Up*). Die Daten wurden stratifiziert nach Behandlungsstatus in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusätzlich erfolgte ein statistischer Test auf Unterschied der beiden Überlebenskurven (Log-Rank-Test). Als weitere Analyse wurde eine COX-Regression der vorliegenden Daten durchgeführt, mit Behandlungsstatus als Faktor. Eine Adjustierung für das Lebensalter der Patienten im COX-Modell vorzunehmen, war nicht möglich.

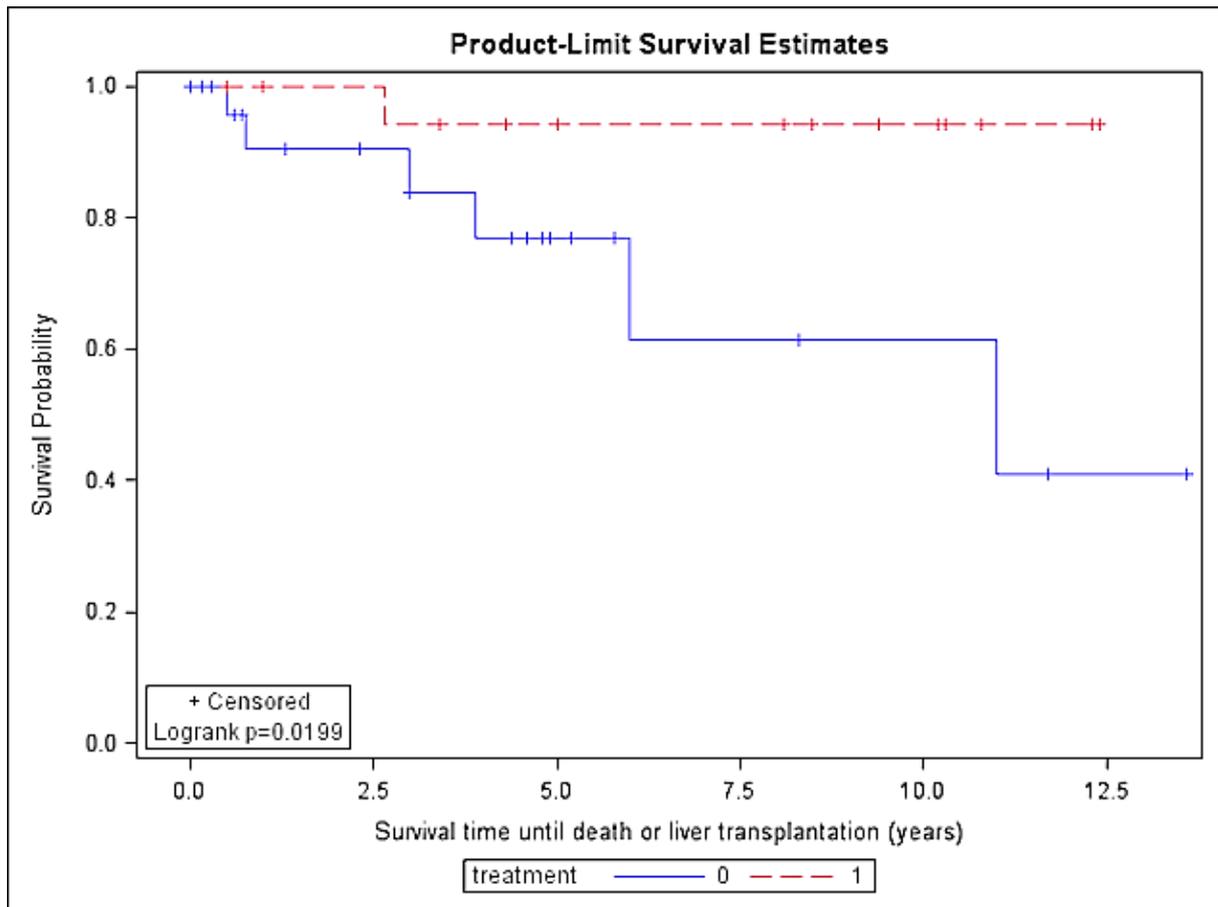
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes

Patient	Manifestationsalter [Jahre]	Therapie (ja/nein)	Therapiebeginn (Alter des Patienten) [Jahre]	Lost-To-Follow-Up (Alter des Patienten) [Jahre]	Tod (Alter des Patienten) [Jahre]	Lebertransplantation (Alter des Patienten) [Jahre]	Quelle
1 (A)	0,3	ja	4,4	16,8			[10]
2 (B)	0,8	ja	4,9	17,3			[10]
3 (C)	3,9	ja	8,3	20,7			[10]
4 (D1)	0,5	ja	4,8	17,2			[10]
5 (D2)	0,5	ja	0,7	4,1			[10]
6 (E1)	0,9	ja	5,8	18,1			[10]
7 (E2)	0,75	ja	13,6	26			[10]
8 (F)	1,75	ja	2,3	13,1			[10]
9 (G1)	2	ja	2,3	12,6			[10]
10 (G2)	2,4	ja	11,7	21,9			[10]
11 (H)	0,16	ja	1,3	9,8			[10]
12 (I1)	0,5	ja	5,2	10,2			[10]
13 (I2)	0,08	ja	0,3	4,6			[10]
J	0,08	ja	4,6	5,1			[10]
AB	0	ja	k.A.	nach einjähriger Behandlung			[4]
14 (J1)	0,1	ja	0,7	8,8			[10]
15 (J2)	0,1	ja	0,7	8,8			[10]
BH	0,16	ja	k.A.			2,8	[20]
MS*	0,08	ja	0,6	13			[20;22]
Patient 3	0	ja	k.A.	1			[21]
D0	k.A.	nein			3,9		[10]

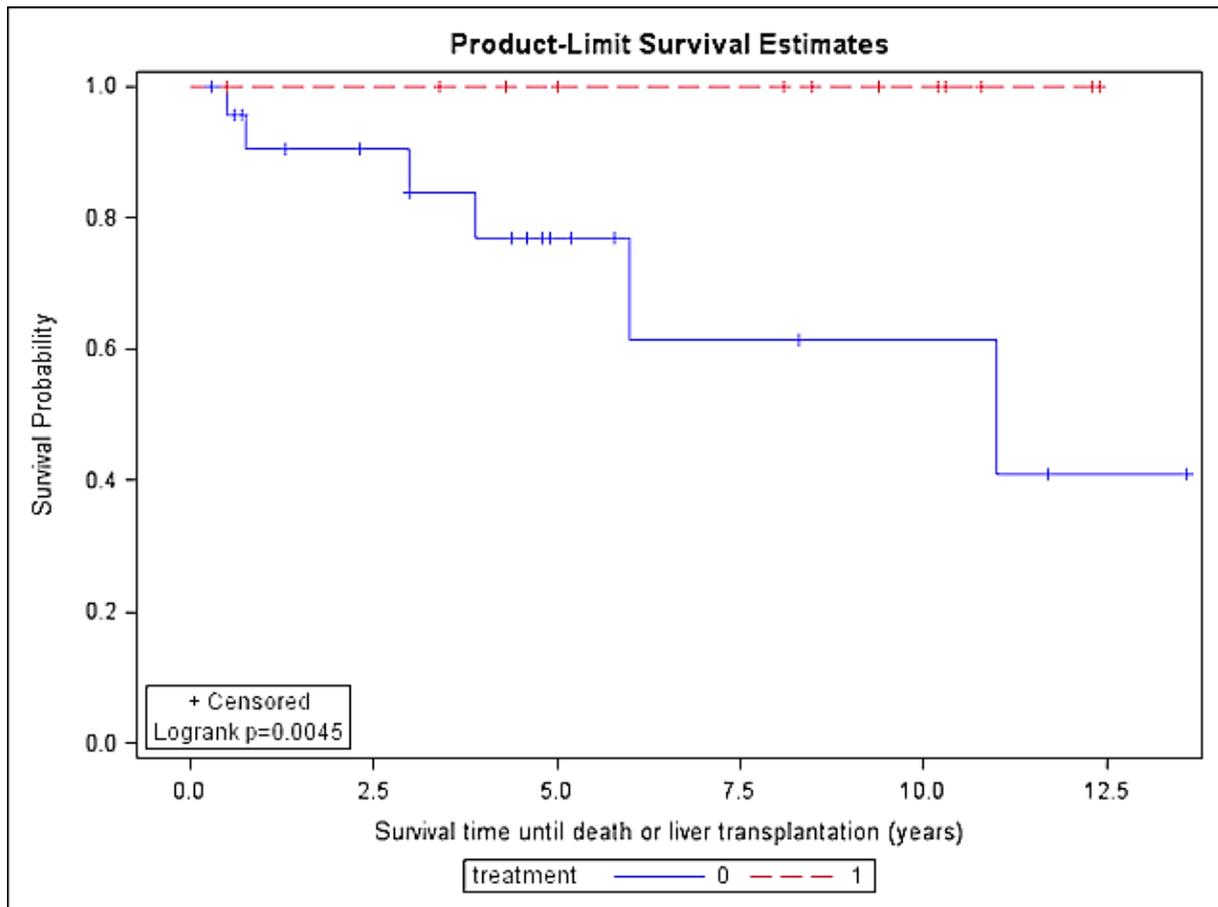
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Manifestationsalter [Jahre]	Therapie (ja/nein)	Therapiebeginn (Alter des Patienten) [Jahre]	<i>Lost-To-Follow-Up</i> (Alter des Patienten) [Jahre]	Tod (Alter des Patienten) [Jahre]	Lebertransplantation (Alter des Patienten) [Jahre]	Quelle
SibA	2	nein			3		[10]
SibC	k.A.	nein			6		[10]
Sib1	3	nein			11		[9]
Sib2	k.A.	nein			0,5		[9]
Patient 2	0	nein			0,8		[21]
*: Patient MS beendete die Medikation im Alter von 10 Jahren. k.A.: keine Angabe							



treatment 0 bedeutet, dass die erfassten Patienten keine medikamentöse Therapie erfuhren (kein Behandlungsstatus). treatment 1 bedeutet eine Cholsäuretherapie der Patienten (Behandlungsstatus).

Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Primäranalyse)



treatment 0 bedeutet, dass die erfassten Patienten keine medikamentöse Therapie erfuhren (kein Behandlungsstatus). treatment 1 bedeutet eine Cholsäuretherapie der Patienten (Behandlungsstatus).

Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Beginns der Behandlung fehlte)

Ergebnisse

Das Ergebnis der Hauptanalyse ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem Überlebensvorteil für behandelte Patienten ($p = 0,0199$). Durch COX-Regression wurde eine *Hazard Ratio* (HR) von 0,118 (95 % Konfidenzintervall: 0,014; 0,997) ermittelt. Das COX-Modell unter Einbeziehung des Alters ergibt keine plausiblen Effektschätzer (HR = 0,002; 95 % Konfidenzintervall 0,000; 34,030) und ist daher nicht aussagekräftig.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht bekannt ist, ist in Abbildung 4-5 gezeigt. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem Überlebensvorteil für behandelte Patienten ($p = 0,0045$). Die COX-Regression ergibt ebenfalls keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Interpretation

Die durchgeführten Analysen weisen auf einen starken, protektiven Effekt der Cholsäuretherapie hin. Als wesentliche Limitation ist jedoch festzuhalten, dass eine Korrektur für potenzielle Störgrößen wie z.B. das Lebensalter nicht möglich ist. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind entsprechende COX-Regressionsmodelle nicht aussagekräftig.

Schlussfolgerung zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Die Erkrankungen der 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-Steroid-Oxidoreduktase-Defizienz und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Defizienz verlaufen ohne Cholsäuretherapie letal. Die Progredienz der Erkrankungen ist vorhersagbar und es bestehen mit Ausnahme einer Lebertransplantation keine weiteren therapeutischen Optionen. Unter der Therapie durch Cholsäure ist eine Umkehr des deterministischen Voranschreitens der Erkrankungen, bei einer gut dokumentierten Serie von Patienten, belegt. Unter Cholsäuretherapie besteht ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber nicht therapierten Erkrankten.

Obwohl es nicht möglich ist den Überlebensgewinn auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zu quantifizieren, kann gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 4.1, von einem *dramatischen Effekt* gesprochen werden. [13]

Aufgrund des Vorliegens eines *dramatischen Effektes* auf das Gesamtüberleben dieser andernfalls letal verlaufenden Erkrankung, ist der medizinische Zusatznutzen von Orphacol® erheblich.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Im Zuge der durchgeführten Registersuche wurden keine Studien identifiziert, die den, in Abschnitt 4.2.2, genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung entsprechen.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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
2. 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
3. CHMP. Assessment Report, Orphacol. 2013.
4. Clayton, P.T. 1991. Inborn errors of bile acid metabolism. *J.Inherit.Metab Dis.*, 14, (4) 478-496 available from: PM:1749214
5. 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
6. COMP. Public summary of opinion on orphan designation. Cholic acid for the treatment of inborn. 2013.

7. 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.
8. 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.
9. Fischler, B., Bodin, K., Stjernman, H., Olin, M., Hansson, M., Sjøvall, 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
10. Gonzales, E. Inborn errors of bile acid synthesis: long-term effects of cholic acid therapy. 2006.
11. 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
12. 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
13. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
14. Laboratoires CTRS. CTD Modul 2.7.4. 2010.
15. Laboratoires CTRS. Fachinformation Orphacol® 50mg/250mg Hartkapseln. 2014.
16. Laboratoires CTRS. SAS input. 2014.
17. Laboratoires CTRS. SAS Programmcode. 2014.
18. Laboratoires CTRS. Zusätzliche Patientendaten. 2014.
19. Laboratoires CTRS. Zusätzliche Patientendaten (2). 2014.
20. 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
21. 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

22. 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
23. Setchell, K. D. & O'Connell, N. C. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. 736-766. 2007.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	762.506
3	CT=CHOLIC ACID	32
4	CT=CHOLIC ACIDS	37
5	CT=BILE ACIDS/QF=(DT;TH;TU)	16
6	ORPHACOL?/FT	0
7	CHOLIC ACID#/FT	93
8	PRIMAR?, BILE ACID#/FT	17
9	(3A#7A#12A-TRIHYDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR 3ALPHA#7ALPHA#12ALPHA-TRIHYDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	0
10	(?TRIHYDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5-B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5-BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	1
11	3 TO 10	115
12	(3-B-HSD OR 3-BETA-HSD OR 3B-HSD OR 3BETA-HSD)/FT	3
13	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS?)/FT	0
14	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid DEHYDROGENAS?)/FT	0
15	HSD3B7/FT	0
16	(D4-3-OXOR OR D-4-3-OXOR OR DELTA4-3-OXOR OR DELTA-4-3-OXOR)/FT	0
17	(D4-3-OXOSTEROID 5B-REDUCTAS? OR D-4-3-OXOSTEROID 5-B-REDUCTAS? OR DELTA4-3-OXOSTEROID 5BETA-REDUCTAS? OR DELTA-4-3-OXOSTEROID 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	0
18	SRD5B1/FT	0
19	AKR1D1/FT	1
20	(5B-REDUCTAS? OR 5BETA-REDUCTAS? OR 5-B-REDUCTAS? OR 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	3
21	(STEROID?, ### OXIDOREDUCTAS? OR HYDROXYSTEROID?, ### OXIDOREDUCTAS?)/FT	0
22	(OXOSTEROID?, ### REDUCTAS?)/FT	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Tials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	12 TO 22	9
24	11 AND 23	0
25	IDIOPATHI? # CHOLESTAS?/FT	0
26	PROGRESSIV?, # # # INTRAHEPAT? CHOLESTAS?/FT	2
27	GIANT CELL? HEPATIT?/FT	0
28	INBORN ERROR?, # # BILE ACID# METABOLISM?/FT	0
29	(ERROR# OR DEFECT# OR MUTATION# OR DISORDER#), # # # # # BILE ACID#/FT	2
30	(BAS DEFE#T, TYP# 1 OR BAS DEFE#T, TYP#1 OR BAS DEFE#T, TYP# I OR BAS DEFE#T, TYP#I)/FT	0
31	25 TO 30	4
32	11 AND 31	0
33	24 OR 32	0
a: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie in Modul 5.		
*: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 48.720.422 Hits).		

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
34	ME60	23.652.693
35	CT=CHOLIC ACID	1.230
36	CT=CHOLIC ACIDS	3.475
37	CT=BILE ACIDS/QF=(DT;TH;TU)	396
38	TE=CHOLIC ACID	1.230
39	TE=CHOLIC ACIDS	3.475
40	ORPHACOL?/FT	0
41	CHOLIC ACID#/FT	5.712
42	PRIMAR?, BILE ACID#/FT	501

Datenbankname		Medline (ME60)
Suchoberfläche		DIMDI
Datum der Suche		21.03.2014
Zeitsegment		1960 bis Datum der Suche
Suchfilter		keiner
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
43	(3A#7A#12A-TRIHYDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR 3ALPHA#7ALPHA#12ALPHA-TRIHYDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	0
44	(?TRIHYDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5-B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHYDROXY-5-BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	33
45	35 TO 44	6.354
46	(3-B-HSD OR 3-BETA-HSD OR 3B-HSD OR 3BETA-HSD)/FT	1.524
47	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS?)/FT	7
48	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid DEHYDROGENAS?)/FT	23
49	HSD3B7/FT	13
50	(D4-3-OXOR OR D-4-3-OXOR OR DELTA4-3-OXOR OR DELTA-4-3-OXOR)/FT	0
51	(D4-3-OXOSTEROID 5B-REDUCTAS? OR D-4-3-OXOSTEROID 5-B-REDUCTAS? OR DELTA4-3-OXOSTEROID 5BETA-REDUCTAS? OR DELTA-4-3-OXOSTEROID 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	15
52	SRD5B1/FT	5
53	AKR1D1/FT	32
54	(5B-REDUCTAS? OR 5BETA-REDUCTAS? OR 5-B-REDUCTAS? OR 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	276
55	(STEROID?, ### OXIDOREDUCTAS? OR HYDROXYSTEROID?, ### OXIDOREDUCTAS?)/FT	614
56	(OXOSTEROID?, ### REDUCTAS?)/FT	45
57	46 TO 56	2.299
58	57 AND (DEFICIENC? OR DISORDER? OR DISEASE? OR ERROR? OR DEFECT? OR MUTATION?)	396
59	45 AND 58	31
60	IDIOPATHIC CHOLESTAS?/FT	27
61	PROGRESSIV?, ### INTRAHEPAT? CHOLESTAS?/FT	361
62	GIANT CELL HEPATIT?/FT	215
63	INBORN ERROR?, ## BILE ACID# METABOLISM?/FT	17
64	(ERROR# OR DEFECT# OR MUTATION# OR DISORDER#) ?, (METABOLISM?	183

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
	OR SYNTHES?) # # # # # # BILE ACID#.	
65	(BAS DEFE#T, TYP# 1 OR BAS DEFE#T, TYP#1 OR BAS DEFE#T, TYP# I OR BAS DEFE#T, TYP#I)/FT	0
66	60 TO 65	768
67	45 AND 66	70
68	59 OR 67	89
69	68 AND PPS=HUMAN	76
70	69 AND LA=(ENGL;GERM)	68
a: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie in Modul 5.		
*: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 48.720.422 Hits).		

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
71	EM74	24.305.223
72	CT=ORPHACOL	4.690
73	CT=CHOLIC ACID	4.690
74	CT=CHOLIC ACIDS	1.054
75	CT=BILE ACID/QF=(DT;TH)	389
76	TE=CHOLIC ACID	4.404
77	ORPHACOL?/FT	1
78	CHOLIC ACID#/FT	7.024
79	PRIMAR?, BILE ACID?/FT	594
80	(3A#7A#12A-TRIHIDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR 3ALPHA#7ALPHA#12ALPHA-TRIHIDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	0
81	(?TRIHIDROXY-5B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHIDROXY-5BETA-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHIDROXY-5-B-CHOLAN#IC ACID? OR ?TRIHIDROXY-5-BETA-CHOLAN#IC ACID?)/FT	34
82	72 TO 81	7.717

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
83	CT=3BETA HYDROXY DELTA5 C27 STEROID OXIDOREDUCTASE DEFICIENCY	1
84	CT=3BETA HSD	2.795
85	CT=3BETA HYDROXY DELTA5 STEROID OXIDOREDUCTASE	496
86	CT=3BETA HYDROXYSTEROID OXIDOREDUCTASE	2.795
87	CT=DELTA 4 3 OXOSTEROID 5BETA REDUCTASE	215
88	(3-B-HSD OR 3-BETA-HSD OR 3B-HSD OR 3BETA-HSD)/FT	1.771
89	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid OXIDOREDUCTAS?)/FT	5
90	(3B-HYDROXY-D5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3BETA-HYDROXY-DELTA5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-B-HYDROXY-D#5-C27-Steroid DEHYDROGENAS? OR 3-BETA-HYDROXY-DELTA-5-C27-Steroid DEHYDROGENAS?)/FT	7
91	HSD3B7/FT	17
92	(D4-3-OXOR OR D-4-3-OXOR OR DELTA4-3-OXOR OR DELTA-4-3-OXOR)/FT	0
93	(D4-3-OXOSTEROID 5B-REDUCTAS? OR D-4-3-OXOSTEROID 5-B-REDUCTAS? OR DELTA4-3-OXOSTEROID 5BETA-REDUCTAS? OR DELTA-4-3-OXOSTEROID 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	9
94	SRD5B1/FT	6
95	AKR1D1/FT	41
96	(5B-REDUCTAS? OR 5BETA-REDUCTAS? OR 5-B-REDUCTAS? OR 5-BETA-REDUCTAS?)/FT	383
97	(STEROID?, ### OXIDOREDUCTAS? OR HYDROXYSTEROID?, ### OXIDOREDUCTAS?)/FT	443
98	(OXOSTEROID?, ### REDUCTAS?)/FT	62
99	83 TO 98	4.635
100	99 AND (DEFICIENC? OR DISORDER? OR DISEASE? OR ERROR? OR DEFECT? OR MUTATION?)	1.125
101	82 AND 100	55
102	CT=GIANT CELL HEPATITIS	67
103	IDIOPATHIC CHOLESTAS?/FT	36
104	PROGRESSIV?, ### INTRAHEPAT? CHOLESTAS?/FT	536
105	GIANT CELL HEPATIT?/FT	251

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	21.03.2014	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
106	INBORN ERROR?, # # BILE ACID# METABOLISM?/FT	24
107	(ERROR# OR DEFECT# OR MUTATION# OR DISORDER#) ?, (METABOLISM? OR SYNTHES?) # # # # # BILE ACID#.	252
108	(BAS DEFE#T, TYP# 1 OR BAS DEFE#T, TYP#1 OR BAS DEFE#T, TYP# I OR BAS DEFE#T, TYP#I)/FT	0
109	102 TO 108	1.044
110	82 AND 109	111
111	101 OR 110	140
112	111 AND PPS=HUMAN	122
113	112 AND LA=(ENGL;GERM)	111
114	113 NOT SU=MEDLINE	100
115	CCTR93; ME60; EM74	48.720.422
116	70 OR 114	168
117	check duplicates: unique in s=116	115
118	114 AND 117	47
a: Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie in Modul 5.		
*: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 48.192.713 Hits)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die bibliografische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterscheiden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 aufgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.04.2014
Suchstrategie	(Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid) [all studies]
Treffer	8

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	28.04.2014
Suchstrategie	(Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid)
Treffer	3

Studienregister	International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	28.04.2014
Suchstrategie	(Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid)
Treffer	7

Studienregister	PharmNet-Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.04.2014
Suchstrategie	Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid [Textfelder] Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid [Active Substance] Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid [Product Name/Code] Orphacol OR Cholsäure OR Cholsaeure OR cholic acid [Title] no restrictions
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
	<i>EMBASE</i>	
1	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. <i>Pediatr.Int.</i> , 52, (4) e192-e195 available from: PM:20958862	Patientenpopulation nicht europäisch
	<i>Medline</i>	
2	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. <i>J.Clin.Invest</i> , 79, (4) 1031-1038 available from: PM:3470305	Patientenpopulation nicht europäisch
3	Duran, G. & Gana, C. ICIEM Abstracts. <i>J.Inherit.Met.Dis.</i> 2013.	Abstract einer Konferenz/Volltext nicht verfügbar
4	Daugherty, C.C., Setchell, K.D., Heubi, J.E., & Balistreri, W.F. 1993. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency). <i>Hepatology</i> , 18, (5) 1096-1101 available from: PM:8225213	Patientenpopulation nicht europäisch
5	Gonzales, E. & Jacquemin, E. 2011. Primary bile acid therapy during pregnancy in patients with 3beta-hydroxy-Delta5 -C27 -Steroid oxidoreductase deficiency. <i>Pediatr.Int.</i> , 53, (5) 792 available from: PM:21955021	Patientenpopulation nicht europäisch*
6	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. <i>J.Lipid Res.</i> , 32, (5) 829-841 available from: PM:2072042	Patientenpopulation nicht europäisch
7	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. <i>J.Pediatr.</i> , 125, (3) 379-384 available from: PM:7915305	Patienten der Publikation nicht differenzierbar
8	Kimura, A., Endo, F., Kagimoto, S., Inoue, T., Suzuki, M., Kurosawa, T., Tohma, M., Fujisawa, T., & Kato, H. 1998. Tyrosinemia type I-like disease: a possible manifestation of 3-oxo-delta 4-Steroid 5 beta-reductase deficiency. <i>Acta Paediatr.Jpn.</i> , 40, (3) 211-217 available from: PM:9695292	Patientenpopulation nicht europäisch

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund
9	Kimura, A., Nittono, H., Takei, H., & Kurosawa, T. 2000. Abnormally low ratio of cholic acid to chenodeoxycholic acid due to a deficiency of 3-oxo-delta4-Steroid 5beta-reductase. <i>Pediatr.Int.</i> , 42, (5) 594 available from: PM:11059561	Patientenpopulation nicht europäisch
10	Kobayashi, M., Koike, M., Sakiyama, M., Okuda, S., Okuda, M., Tanaka, T., Unno, A., Nittono, H., Takei, H., Murai, T., Yoshimura, T., & Kurosawa, T. 2000. 3beta-hydroxy-delta5-C27-Steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. <i>Pediatr.Int.</i> , 42, (6) 685-688 available from: PM:11192529	Patientenpopulation nicht europäisch
11	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. <i>J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.</i> , 50, (6) 655-660 available from: PM:20400917	Intervention nicht zutreffend
12	Setchell, K.D. & Heubi, J.E. 2006. Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. <i>J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.</i> , 43 Suppl 1, S17-S22 available from: PM:16819396	Patientenpopulation nicht europäisch
13	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. <i>J.Clin.Invest</i> , 82, (6) 2148-2157 available from: PM:3198770	Patientenpopulation nicht europäisch
14	Shneider, B.L., Setchell, K.D., Whittington, P.F., Neilson, K.A., & Suchy, F.J. 1994. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. <i>J.Pediatr.</i> , 124, (2) 234-238 available from: PM:8301429	Patientenpopulation nicht europäisch
15	Siafakas, C.G., Jonas, M.M., & Perez-Atayde, A.R. 1997. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis. <i>J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.</i> , 25, (3) 321-326 available from: PM:9285385	Patientenpopulation nicht europäisch
16	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. <i>J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.</i> , 50, (1) 61-66 available from: PM:19915491	Patienten der Publikation nicht differenzierbar
17	Woollett, L.A., Wang, Y., Buckley, D.D., Yao, L., Chin, S., Granholm, N., Jones, P.J., Setchell, K.D., Tso, P., & Heubi, J.E. 2006. Micellar solubilisation of cholesterol is essential for absorption in humans. <i>Gut</i> , 55, (2) 197-204 available from: PM:16407385	Patientenpopulation nicht europäisch
18	Yamato, Y., Kimura, A., Murai, T., Yoshimura, T., Kurosawa, T., Terazawa, S., Takao, A., Maeda, K., Nakashima, E., Yamashita, Y., & Kato, H. 2001. 3beta-hydroxy-delta5 -C27-Steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment. <i>J.Paediatr.Child Health</i> , 37, (5) 516-519 available from: PM:11885722	Patientenpopulation nicht europäisch
* Es handelt sich um eine Publikation, welche Bezug auf die Veröffentlichung nimmt, die unter der Nr. 1 angegeben ist und eine nicht-europäische Patientenpopulation beschreibt. In diesem Zusammenhang wird darüber hinaus auf eine weitere, in Abschnitt 4.4.2 berücksichtigte, Publikation eingegangen (Gonzales et al. 2009).		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die bibliografische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 aufgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<i>Clinical Trials.GOV</i>	
1	Asklepion Pharmaceuticals, L. ClinicalTrials.gov - NCT01438411: Open Label, Continuation Study of Cholic Acid in Subjects With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. 21-5-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438411	laufend
2	Asklepion Pharmaceuticals, L. ClinicalTrials.gov - NCT01115582: Efficacy of To Be Marketed (TBM) Cholic Acid Capsules Used to Treat Children With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. 21-5-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01115582	keine Daten vorhanden (Publikationen beschreiben nicht die Studie)
3	University of Texas Southwestern Medical Center FDA Office of Orphan Products Development. ClinicalTrials.gov - NCT00457639: Cholic Acid for Hepatic Steatosis in Lipodystrophy. 2-8-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457639	Indikation nicht zutreffend
4	Asklepion Pharmaceuticals, L. C. H. M. C. C. ClinicalTrials.gov - NCT00007020: Compassionate Treatment of Patients With Inborn Errors of Bile Acid Metabolism With Cholic Acid. 26-9-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007020	Indikation nicht zutreffend
5	Children's Hospital Medical Center, C. ClinicalTrials.gov - NCT01589523: GlycoCholic Acid Treatment for Patients With Inborn Errors in Bile Acid Synthesis. 6-3-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589523	Intervention nicht zutreffend, laufend
6	FDA Office of Orphan Products Development Children's Hospital Medical Center, C. ClinicalTrials.gov - NCT00004442: Study of Bile Acids in Patients With Peroxisomal Disorders. 23-6-2005. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004442	keine Daten vorhanden
7	HepQuant, L. ClinicalTrials.gov - NCT01579162: Intra-Individual Reproducibility of the Non-Invasive Assessment of the Portal Circulation. 14-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579162	Indikation nicht zutreffend, laufend
8	Children's Hospital Medical Center, C. N. I. o. D. a. D. a. K. D. N. ClinicalTrials.gov - NCT00328211: Intraluminal Effects on Cholesterol Absorption/Synthesis. 5-12-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328211	Indikation nicht zutreffend
	<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	
9	Emma Paeditric Hospital, N. WHO ICTRP - ISRCTN96480891: Cholic acid treatment in Peroxisomal Biogenesis Disorders (Zellweger spectrum). 30-1-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN96480891	Indikation nicht zutreffend
10	FDA Office of Orphan Products Development. WHO ICTRP - NCT00004442: Study of Bile Acids in Patients With Peroxisomal Disorders. 18-10-1999. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004442	keine Daten vorhanden

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	Asklepion Pharmaceuticals, L. L. C. WHO ICTRP - NCT00007020: Compassionate Treatment of Patients With Inborn Errors of Bile Acid Metabolism With Cholic Acid. 12-6-2000. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00007020	Indikation nicht zutreffend
12	University of Texas Southwestern Medical Center. WHO ICTRP - NCT00457639: Cholic Acid for Hepatic Steatosis in Lipodystrophy. 4-4-2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00457639	Indikation nicht zutreffend
13	Asklepion Pharmaceuticals, L. L. C. WHO ICTRP - NCT01115582: Efficacy of To Be Marketed (TBM) Cholic Acid Capsules Used to Treat Children With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. 19-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01115582	keine Daten vorhanden (Publikationen beschreiben nicht die Studie)
14	Asklepion Pharmaceuticals, L. L. C. WHO ICTRP - NCT01438411: Open Label, Continuation Study of Cholic Acid in Subjects With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. 20-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01438411	laufend
15	Children's Hospital Medical Center, C. WHO ICTRP - NCT01589523: GlycoCholic Acid Treatment for Patients With Inborn Errors in Bile Acid Synthesis. 4-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01589523	Intervention nicht zutreffend, laufend
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
16	Asklepion Pharmaceuticals, L. ClinicalTrialsRegister.eu - 2011-004491-10: An Open-Label, Single-Center, Nonrandomized Study to Compare the Therapeutic Efficacy of To Be Marketed (TBM) Cholic Acid Capsules with that of the Currently Used (CU) Formulation of Cholic Acid Ca.. 6-10-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004491-10	keine Daten vorhanden
17	Asklepion Pharmaceuticals, L. ClinicalTrialsRegister.eu - 2011-004259-38: Investigation in the Pathogenesis of Liver Disease in Patients with Inborn Errors of bile Acid Metabolism. 6-10-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004259-38	Indikation nicht zutreffend
18	Asklepion Pharmaceuticals, L. ClinicalTrialsRegister.eu - 2011-004528-36: An open-label, single center, non-randomized, continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis. 6-10-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004528-36	laufend
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i> : Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i> : Daten Registration		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da es weder bei der Suche nach RCT noch bei der Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Identifikation von Studien kam und sich die Ausschlussgründe nicht unterschieden, ist die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

nicht zutreffend.

Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

nicht zutreffend.

Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
