

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Cholsäure**

Datum der Veröffentlichung: 15. August 2014

## Inhalt

|   |    |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis.....  | 3  |
| Abbildungsverzeichnis.....  | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis.....  | 5  |
| Hintergrund .....   | 7  |
| 1. Einführung .....   | 9  |
| 2. Nutzenbewertung.....   | 11 |
| 2.1. Fragestellung .....  | 11 |
| 2.2. Zulassungsbegründende Studien .....                          | 11 |
| 2.3. Liste der verwendeten Quellen .....                          | 11 |
| 2.4. Studiencharakteristika .....                                 | 12 |
| 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....                      | 18 |
| 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                            | 26 |
| 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU ..... | 31 |
| 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....     | 32 |
| 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen .....                  | 32 |
| 3.2. Verzerrungspotential auf Studienebene.....                   | 35 |
| 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen.....                     | 35 |
| 3.4. Beschreibung der gesamten Fallserie .....                    | 37 |
| 4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....      | 54 |
| 5. Zusammenfassung der Bewertung .....                            | 55 |
| Referenzen.....   | 58 |
| Anhang.....   | 64 |

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der vom pU zitierten Publikationen zu 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle)

Tabelle 2: Übersicht der zitierten Publikationen zu  $\Delta$ 4-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle)

Tabelle 3: Beschreibung des Endpunktes der Kategorie Mortalität

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 6: Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes (Kopie von Tabelle 4-25 aus dem Dossier)

Tabelle 7: Ergebnis aus eigener Recherche

Tabelle 8: Übersicht aller publizierten Fälle

Tabelle 9: Gesamtüberleben

Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Kopie von Abbildung 4-4 aus dem Dossier)

Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Kopie von Abbildung 4-5 aus dem Dossier)

## Abkürzungsverzeichnis

|                |  |
|----------------|--|
| ALT            | Alanin Transaminase  |
| AP             | Alkalische Phosphatase   |
| AST            | Aspartat-Aminotransferase  |
| CA             | Cholic Acid (Cholsäure)  |
| CARE-Guideline | Case Reporting-Guideline   |
| CDCA           | Chenodeoxycholic acid (Chenodesoxycholsäure)   |
| CHMP           | Committee for Medicinal Products for Human Use   |
| CTD            | common technical document  |
| ebd.           | ebenda   |
| EMA            | European Medicines Agency (europäische Arzneimittelagentur)  |
| EPAR           | European Public Assessment Report  |
| ESI-MS/MS      | Electrospray ionization-tandem mass spectrometry   |
| FAB-MA         | fast atom bombardment ionization-mass spectrometry<br>(Massenspektroskopie nach Ionisation durch Beschuss mit energiereichen Atomen) |
| g              | Gramm  |
| G-BA           | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GGT            | $\gamma$ -Glutamyl-Transaminase  |
| GKV            | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GLDH           | Glutamatdehydrogenase  |
| HR             | Hazard Ratio   |
| IQWiG          | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| kg             | Kilogramm  |
| KI             | Konfidenzintervall   |
| l              | Liter  |
| LC-MS/MS       | liquid chromatography-tandem mass spectrometry   |
| LSIMS          | Liquid secondary ionisation mass spectrometry  |
| LTX            | Lebertransplantation   |
| m              | männlich   |
| n              | Anzahl   |

|       |   |
|-------|---|
| n.a.  | nicht anwendbar                             |
| n.e.  | nicht erhoben                               |
| n.v.  | nicht verfügbar                             |
| n.d.  | nicht differenzierbar                       |
| n.b.  | nicht berichtet                             |
| phys. | physiologisch                               |
| pU    | Pharmazeutischer Unternehmer                |
| r     | Korrelationskoeffizient                     |
| RR    | Relatives Risiko                            |
| SD    | Standard Deviation (Standardabweichung)     |
| SGB   | Sozialgesetzbuch                            |
| SUE   | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| UDCA  | Ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)  |
| UE    | Unerwünschte/s Ereignis/se                  |
| VerfO | Verfahrensordnung                           |
| w     | weiblich                                    |
| µmol  | Mikromol                                    |

## Hintergrund

Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cholsäure zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cholsäure in seiner Sitzung am 12. August 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Mai 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. August 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA

<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1. Einführung

Die Beschreibungen zur Diagnostik und Therapie der beiden Störungen in diesem Abschnitt der Dossierbewertung entsprechen den Ausführungen des Herstellerdossiers, ergänzt durch Informationen einer systematischen Übersichtsarbeit zu angeborenen Störungen der Gallensäuresynthese [1].

Der am häufigsten berichtete Gallensäuresynthesedefekt ist eine autosomal, rezessiv vererbte Erkrankung, bei der das Enzym 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ <sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase unzureichend gebildet wird. Das aufgrund des Defekts fehlende Enzym hat eine mangelhafte Gallensäuresynthese zur Folge. Durch die fehlende aktivierende Wirkung der primären Gallensäuren auf den Gallenfluss kommt es zum Gallenstau (Cholestase) und die im Rahmen der Bildungsstörung akkumulierten intermediären Stoffwechselprodukte führen zu Leberschädigungen.

Die meisten Fälle werden im Kleinkindalter diagnostiziert. Das Manifestationsalter schwankt zwischen 3 Monaten und 14 Jahren, die klinischen Anzeichen sind individuell unterschiedlich. Typisch bei Neugeborenen sind progressive Gelbsucht, erhöhte Transaminasen, normale GGT-Werte, niedrige oder normale Gallensäuregehalte im Serum und konjugierte Hyperbilirubinämie. Leber- mit oder ohne Milzvergrößerung sind üblich. Juckreiz ist möglich. Zudem kann es aufgrund der fehlenden Gallensäuren im Verdauungstrakt zu Malabsorption kommen, die zu Fettstühlen, Mangel an fettlöslichen Vitaminen, Wachstumsstörungen und als Folge der mangelhaften Vitamin-D-Aufnahme zu Rachitis führen kann.

Die Diagnosesicherung erfolgt durch FAB-MS-Analyse von Urinproben. Die Identifikation der ursächlichen Mutation im Gen „HSD3B7“ auf dem Chromosom 16 erlaubt eine genanalytische Diagnosesicherung.

Die Behandlung zielt auf die Stimulierung des Gallensäureflusses und die Verringerung oder Vermeidung der Produktion lebertoxischer Gallensäuren. Basierend auf Ergebnissen publizierter Fallberichte ist davon auszugehen, dass diese Effekte durch die orale Gabe primärer Gallensäuren zusammen mit einer angemessenen Überwachung der anormalen Metaboliten im Urin erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Cholsäure (10 – 15 mg/kg täglich) wurden Verbesserungen von Leberfunktionstests und die Remission der Gelbsucht beobachtet. Bei fortgeschrittener Fibrose ist die jeweilige Prognose schlechter. Ursodeoxycholsäure wurde ebenfalls in der Behandlung angewendet, scheint jedoch ohne eine begleitende Gabe von Cholsäure ineffektiv.

Der weitere hier betrachtete Gallensäuresynthesedefekt ist ebenfalls eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welche zur unzureichenden Bildung des Enzyms  $\Delta$ <sub>4</sub>-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase führt.

Das Enzym ist codiert vom Gen „AKR1D1“ (früher als „SRD5B1“ bekannt) auf dem Chromosom 7. Bei den Betroffenen zeigen sich niedrige Gehalte primärer Gallensäuren in Urin und Serum, während sich Zwischenprodukte der Gallensäuresynthese ansammeln und durch FAB-MS nachweisbar werden.

Typisches Zeichen der Erkrankung ist eine Cholestase im Neugeborenenalter. Diese ist charakterisiert durch erhöhte Konzentrationen von Aminotransferasen, normale GGT-Werte, konjugierte Hyperbilirubinämie und Gerinnungsstörungen, die sich im Krankheitsverlauf verschlechtern. Ohne Behandlung folgt ein schnelles Leberversagen.

Zur Diagnostik werden Urinproben mit FAB- und GC-Massenspektrometrie zum Nachweis charakteristischer  $\Delta_4$ -3-Oxo-Gallensäuren analysiert. Hohe Werte dieses Metaboliten zeigen sich jedoch für verschiedene fortgeschrittene Lebererkrankungen, sodass der Befund unspezifisch sein kann. Durch die molekulare Analyse des AKR1D1-Gens zum Nachweis einer Mutation kann die Diagnose gesichert werden.

Die Behandlung ist auf die Substitution primärer Gallensäuren zur Anregung des Gallensäureflusses und zur Produktionsverringernung toxischer Gallensäurevorstufen ausgerichtet. Zur Therapie wurden die primären Gallensäuren Chenodeoxycholsäure und Cholsäure verwendet. Nach Hinweisen auf potentielle Leberschädigungen bei Tieren, ist die Anwendung von Chenodeoxycholsäure zurückgegangen. Bei der Behandlung mit Cholsäure (10 – 20 mg/kg täglich) kann die angemessene Dosierung aufgrund der Bestimmung der Ausscheidung von  $\Delta_4$ -3-Oxo-Gallensäuren im Urin bestimmt werden. Ursodeoxycholsäure wurde wegen seiner galletreibenden und leberschützenden Eigenschaften in dieser Indikation ebenfalls angewendet. Dieser Wirkstoff unterstützt die Anregung des Gallenflusses, wirkt aber nicht im Sinne einer Rückkopplung auf die Gallensäuresynthese. Aus diesem Grund ist Ursodeoxycholsäure als alleinige Basistherapie bei dieser Störung nicht effektiv. Insgesamt ist ein gutes Ansprechen auf die Behandlung mit Cholsäure zu erwarten, wenn die Diagnose frühzeitig im Krankheitsverlauf gestellt wird.

Die Prävalenz aller Gallensäuresynthesedefekte (n = 9) wird in Europa auf 0,6 pro 100 000 geschätzt [2]. Angeborene Störungen der Gallensäuresynthese machen etwa 1 bis 2 Prozent aller Fälle ungeklärter Lebererkrankungen bei Säuglingen, Kindern und Adoleszenten aus [3].

Zur Behandlung von  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel und  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel ist in Deutschland einzig der Wirkstoff Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) zugelassen.

Ursodeoxycholsäure und Chenodeoxycholsäure sind in verschiedenen Arzneimitteln (wie Xenobilox<sup>®</sup>, Ursofalk<sup>®</sup>) zugelassen. Die Anwendungsgebiete umfassen nicht die Therapie von Störungen der Gallensäuresynthese.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1. Fragestellung

Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für „Orphan Drugs“ der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei „Orphan Drugs“, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für das folgende Anwendungsgebiet:

Orphacol ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.

### 2.2. Zulassungsbegründende Studien

Cholsäure wurde „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 [1]. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurden Daten aus publizierten Kohortenstudien, Fallberichten/Fallserien und narrativen Übersichtsarbeiten zusammengefasst. Da der pU keine eigene klinische Studie durchgeführt hat, liegen für die Nutzenbewertung von Cholsäure weder Studienberichte noch -protokolle als Bewertungsgrundlage vor.

Im EPAR werden 38 Patienten mit (Verdacht auf)  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel tabellarisch dargestellt. Davon erhielten 21 eine Cholsäuretherapie, weitere acht wurden mit anderen Gallensäuren behandelt und neun blieben ohne Gallensäuretherapie.

Der EPAR schildert darüber hinaus Publikationen von insgesamt 5 weiteren Patienten, 1 Patient nach der Publikation von Bove et al. 2004 und 4 nach der Publikation von Cheng et al. 2003.

Zum  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel sind elf Fallberichte im EPAR dargestellt. Davon wurden sieben mit Cholsäure und drei mit anderen Gallensäuren behandelt. Ein Fall blieb ohne Behandlung.

### 2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cholsäure wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) (ohne Angaben zur Systematik der Suche)

- bibliografische Literaturrecherche zu Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) (letzte Suche am 21.03.2014)
- Recherche in Studienregistern zu Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) (Stand 28.04.2014)

Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers.

Quellen des pU in den Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere „Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report“ [4] und „Common Technical Documents (CTD)“:

- Studienlisten zu Cholsäure (Orphacol<sup>®</sup>) (ohne Angaben zur Systematik der Suche)

Eigene Recherche des G-BA:

- ergänzende Recherche (letzte Suche am 02.06.2014)

Weiterführende Informationen zur eigenen Recherche befinden sich im Abschnitt 3.1. der vorliegenden Dossierbewertung.

## 2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen im Dossier für Cholsäure basieren auf einem Teil der Daten, die für das europäische Zulassungsverfahren herangezogen wurden.

Von insgesamt 20 Patienten europäischer Herkunft (im Vergleich zu 43 weltweiten Fällen im EPAR) mit 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel wird im Dossier berichtet. Davon erhielten 15 eine Cholsäuretherapie und 5 blieben ohne Therapie.

Zum  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel wurden 6 europäische (von 11 weltweiten im EPAR) Fallberichte im Dossier zitiert. Davon wurden 5 mit Cholsäure behandelt. Ein Fall blieb ohne Therapie.

Die Daten stammen aus einzelnen Fallberichten aber auch aus narrativen Übersichtsarbeiten und aus Arbeiten zu molekularanalytischen Fragestellungen.

Durch den pU werden zusätzliche, die Zielpopulation betreffende Daten zur Verfügung gestellt. Diese Daten unterliegen Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen und sind entsprechend in Modul 5 des Dossiers abgelegt. Für die Dossierbewertung wurde zum Abgleich mit den publizierten Fällen in diese Daten Einsicht genommen. Als Ergebnis wurden hier keine Fälle entdeckt, die nicht bereits in den mitgelieferten Publikationen veröffentlicht waren.

Eine Übersicht über die vom pU zitierten Publikationen bieten die Tabelle 1 und Tabelle 2.

*Tabelle 1: Übersicht der vom pU zitierten Publikationen zu 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle)*

| <b>Publikation</b>                  | <b>Gegenstand der Untersuchung</b>                       | <b>Publikationstyp</b>  | <b>n</b> | <b>Einschluss (Dossier)</b> | <b>Ausschlussgrund (Dossier)***</b>             | <b>Einschluss (EPAR)</b> | <b>Einschluss (CTD)**</b> |
|-------------------------------------|--|---|----------|-----------------------------|---|--------------------------|---------------------------|
| Cheng JB. 2003 [5]                  | Molekularanalyse   | Fallserie   | 16       | x                           | -   | x                        | x                         |
| Gonzales E. 2006 (Doktorarbeit) [6] | Cholsäuretherapie  | Fallserie   | 14       | x                           | -   | x                        | x                         |
| Gonzales E. 2009 [7]                | Gallensäuretherapie                                      | Fallserie   | 13       | x                           | -   | x                        | x                         |
| Clayton PT. 1991 [8]                | Diagnostik, Therapie                                     | narrative Übersichtsarbeit  | 3        | x                           | -   | x                        | x                         |
| Fischler B. 2007 [9]                | Gallensäuretherapie, Diagnostik                          | Fallbericht   | 1        | x                           | -   | x                        | x                         |
| Jacquemin E. 1994 [10]              | Gallensäuretherapie, klinische/biochemische Beschreibung | Querschnittsstudie (30 Kinder mit progressiver intrahepatischer Cholestatose) | 5        | -                           | Patienten der Publikation nicht differenzierbar | x                        | x                         |
| Clayton PT. 1987 [11]               | Beschreibung des Phänotyps                               | Fallbericht   | 1        | -                           | Patientenpopulation nicht europäisch            | x                        | x                         |
| Ichimiya H. 1990 [12] und 1991 [13] | Gallensäuretherapie, Beschreibung der Biosynthese        | Fallbericht   | 1        | -                           | Patientenpopulation nicht europäisch            | x                        | x                         |
| Kobayashi M. 2000 [14]              | Gallensäuretherapie                                      | Fallbericht   | 1        | -                           | Patientenpopulation nicht europäisch            | x                        | x                         |
| Witzleben CL. 1992 [15]             | Diagnostik,  | Fallbericht   | 1        | -                           | k.A.  | x                        | x                         |

| Publikation   | Gegenstand der Untersuchung | Publikationstyp                            | n    | Einschluss (Dossier) | Ausschlussgrund (Dossier)***                    | Einschluss (EPAR) | Einschluss (CTD)** |
|---|-----------------------------|--|------|----------------------|---|-------------------|--------------------|
|   | Gallensäuretherapie         |  |      |                      |   |                   |                    |
| Yamato Y. 2001 [16]   | Gallensäuretherapie         | Fallbericht                                | 1    | -                    | Patientenpopulation nicht europäisch            | x                 | x                  |
| Horsien SP. 1992 [17]   | Gallensäuretherapie         | Fallbericht                                | 1    | -                    | k.A.  | x                 | x                  |
| Akobeng AK. 1999 [18]   | Gallensäuretherapie         | Fallbericht                                | 2    | -                    | k.A.  | x                 | x                  |
| Vanderpas JB. 1987 [19]   | Gallensäuretherapie         | Fallbericht                                | 1    | -                    | k.A.  | x                 | x                  |
| Setchell KD. 1990 (Abstract) [20] und 1991 (Symposiumsbeitrag) [21] | Gallensäuretherapie         | Fallbericht und narrative Übersichtsarbeit | 1    | -                    | k.A.  | x                 | x                  |
| Riello L. 2010 [22]   | Gallensäuretherapie         | Fallserie                                  | 5    | -                    | Intervention nicht zutreffend                   | x                 | x                  |
| Potin S 2001 [23]   | Gallensäuretherapie         | Fallserie                                  | 10   | -                    | k.A.  | -                 | x                  |
| Subramaniam P. 2010 [24]  | Gallensäuretherapie         | Fallserie                                  | 3    | -                    | Patienten der Publikation nicht differenzierbar | -                 | x                  |
| Heubi JE. 2007 [25]   | Diagnostik, Therapie        | narrative Übersichtsarbeit                 | k.A. | -                    | k.A.  | -                 | x                  |
| Setchell KD, Heubi JE. 2006 [26]                                    | Diagnostik, Therapie        | narrative Übersichtsarbeit                 | k.A. | -                    | k.A.  | -                 | x                  |
| Setchell KD. 2004 (Symposiums-                                      | Diagnostik, Therapie        | narrative Übersichtsarbeit                 | 25   | -                    | k.A.  | -                 | x                  |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Publikation  | Gegenstand der Untersuchung           | Publikationstyp            | n    | Einschluss (Dossier) | Ausschlussgrund (Dossier)*** | Einschluss (EPAR) | Einschluss (CTD)** |
|--|---------------------------------------|----------------------------|------|----------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|
| beitrag) [27]  |                                       |                            |      |                      |                              |                   |                    |
| Jacquemin E. 2000 (Symposiumsbeitrag) [28]   | Gallensäuretherapie (Langzeiteffekte) | narrative Übersichtsarbeit | 10   | -                    | k.A.                         | -                 | x                  |
| Bove KE. 2004 [29]   | Pathobiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | k.A. | x*                   | -                            | -                 | x                  |
| <p>* als Quelle für Hintergrundtext, aber nicht für Fallberichte angegeben</p> <p>** Die EMA hat nicht alle in den CTDs zitierten Publikationen in ihre Bewertung im EPAR übernommen.</p> <p>*** Die angegebenen Gründe stammen aus dem Herstellerdossier.</p> <p>„k.A.“ bedeutet, dass im Dossier keine Angaben zum Ausschlussgrund vorlagen.</p> |                                       |                            |      |                      |                              |                   |                    |

Tabelle 2: Übersicht der zitierten Publikationen zu  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle)

| Publikation                         | Gegenstand der Untersuchung         | Publikationstyp            | n | Einschluss (Dossier) | Ausschlussgrund (Dossier)*** | Einschluss (EPAR) | Einschluss (CTD)** |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|----------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|
| Gonzales E. 2006 (Doktorarbeit) [6] | Cholsäuretherapie                   | Fallserie                  | 2 | x                    | -                            | x                 | x                  |
| Gonzales E. 2004 [30]               | Cholsäuretherapie, Molekularanalyse | Leserbrief                 | 2 | x                    | -                            | x                 | x                  |
| Gonzales E. 2009 [7]                | Gallensäuretherapie                 | Fallserie                  | 2 | x                    | -                            | x                 | x                  |
| Lemonde HA. 2003 [31]               | Gallensäuretherapie                 | Fallbericht                | 3 | x                    | -                            | x                 | x                  |
| Clayton PT. 1991 [8]                | Diagnostik, Therapie                | narrative Übersichtsarbeit | 2 | x                    | -                            | -                 | -                  |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Publikation   | Gegenstand der Untersuchung           | Publikationstyp            | n    | Einschluss (Dossier) | Ausschlussgrund (Dossier)***         | Einschluss (EPAR) | Einschluss (CTD)** |
|---|---------------------------------------|----------------------------|------|----------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Palermo M. 2008 [32]  | Gallensäuretherapie                   | Fallbericht                | 1    | x                    | -                                    | x                 | x                  |
| Morgan NV. 2013 [33]  | Cholsäuretherapie, Molekularanalyse   | Fallbericht                | 3    | x                    | -                                    | -                 | -                  |
| Potin S 2001 [23]   | Gallensäuretherapie                   | Fallserie                  | 2    | -                    | k.A.                                 | x                 | x                  |
| Clayton PT. 1996 [34]   | Gallensäuretherapie                   | Fallbericht                | 1    | -                    | k.A.                                 | x                 | x                  |
| Setchell KD. 1988   | Beschreibung des Phänotyps            | Fallbericht                | 2    | -                    | Patientenpopulation nicht europäisch | x                 | x                  |
| Balistreri WF. 1991 [35]  | Diagnostik, Therapie                  | narrative Übersichtsarbeit | 2    | -                    | k.A.                                 | x                 | x                  |
| Setchell KD. 1991 (Symposiumsbeitrag) [21]                              | Gallensäuretherapie                   | narrative Übersichtsarbeit | 2    | -                    | k.A.                                 | x                 | x                  |
| Daugherty CC. 1993 [36]   | Gallensäuretherapie                   | Fallbericht                | 3    | -                    | Patientenpopulation nicht europäisch | x                 | X                  |
| Balistreri WF. 1999 [37]  | Diagnostik, Therapie                  | narrative Übersichtsarbeit | 3    | -                    | k.A.                                 | x                 | X                  |
| Bove KE. 2004 [29]  | Pathobiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | k.A. | x*                   | -                                    | -                 | X                  |
| Ueki I. 2008 [38]   | Gallensäuretherapie, Molekularanalyse | Fallserie                  | 2    | -                    | k.A.                                 | x                 | X                  |
| Balistreri WF. 1995 (Symposiumsbeitrag) [39]                            | Diagnostik, Therapie                  | narrative Übersichtsarbeit | 3    | -                    | k.A.                                 | -                 | X                  |
| * als Quelle für Hintergrundtext, aber nicht für Fallberichte angegeben |                                       |                            |      |                      |                                      |                   |                    |



| <b>Publikation</b>  | <b>Gegenstand der<br/>Untersuchung</b> | <b>Publikationstyp</b> | <b>n</b> | <b>Einschluss<br/>(Dossier)</b> | <b>Ausschlussgrund<br/>(Dossier)**</b> | <b>Einschluss<br/>(EPAR)</b> | <b>Einschluss<br/>(CTD)**</b> |
|---|--|------------------------|----------|---------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|
| <p>** Die EMA hat nicht alle in den CTDs zitierten Publikationen in ihre Bewertung im EPAR übernommen.</p> <p>*** Die angegebenen Gründe stammen aus dem Herstellerdossier.</p> <p>„k.A.“ bedeutet, dass im Dossier keine Angaben zum Ausschlussgrund vorlagen.</p> |  |                        |          |                                 |  |                              |                               |

Die eingereichten Unterlagen fassen Daten aus Fallberichten und Fallserien zusammen. Da es sich um eine autosomal, rezessiv vererbte Erkrankung handelt, gibt es häufig Berichte zu mehreren Geschwistern einer Familie. Teilweise werden Fälle in narrativen Übersichtsarbeiten diskutiert und als Quelle persönliche Kommunikation mit anderen Expertinnen/Experten angegeben. Von einzelnen Fällen wird nicht selten in verschiedenen Publikationen berichtet. In einigen Publikationen ist es nicht möglich, alle berichteten Fälle eindeutig zu identifizieren. Ergänzend zum Dossier findet sich in Tabelle 8 im Abschnitt 3.4. eine Auflistung und Beschreibung aller aus der Literatur ohne anzunehmende Mehrfachnennung identifizierbaren Fälle, inklusive derjenigen Fälle aus der eigenen Recherche des G-BA.

## 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

Im Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 im Dossier kündigt der pU an, die eingereichten Fälle unter Bezugnahme auf die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* zu bewerten. Zum Endpunkt Mortalität liegt eine Überlebenszeitanalyse vor. In dieser Analyse wird der kombinierte Endpunkt Tod oder Lebertransplantation berücksichtigt. Indirekt wird demzufolge auch der Endpunkt Leberzirrhose mit Notwendigkeit zur Transplantation adressiert. Aus den fallbezogenen Angaben in den Tabellen 4-23 und 4-24 im Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 des Herstellerdossiers kann indirekt ein Schluss auf vom pU berücksichtigte Morbiditätsendpunkte gezogen werden. Hier werden folgende Werte initial (erstmalig nach vorangegangener Therapie) und unter Therapie berichtet:

- Gallensäuregehalt im Serum [ $\mu\text{mol/l}$ ] (Physiologischer Bereich: < 15)
- Pathologische Metabolite [ $\mu\text{mol/l}$ ] (Physiologischer Bereich: 0)
- ALT [ $\text{U/l}$ ] (Physiologischer Bereich: < 40)
- Bilirubin [ $\mu\text{mol/l}$ ] (Physiologischer Bereich: 0 – 17)
- GGT [ $\text{U/l}$ ] (Physiologischer Bereich: < 30)

Als Quelle für die physiologischen Werte hat der pU die Publikation Gonzales et al. 2006 [6] genutzt.

Zusätzlich werden die Angaben aus dem EPAR [4] berücksichtigt. Dort heißt es: Die Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit von Cholsäure erfolgte unter Berücksichtigung folgender Endpunkte:

- Gesamtüberleben unter Therapie (die Notwendigkeit einer Lebertransplantation wird als Therapieversagen betrachtet) – „Overall survival on therapy (need for a liver transplantation is considered treatment failure)“
- Leberfunktion erfasst durch Transaminasen und Bilirubin
- histologische Leberbefunde
- Gallensäuregehalte in Urin und Serum

Im EPAR wird auch auf die Vitamin Malabsorption und damit verbundene Gerinnungsstörungen (Vitamin K), fehlende tiefe Sehnenreflexe (Vitamin E) und Rachitis (Vitamin D) eingegangen.

### 2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Nachfolgend werden die Endpunkte beschrieben und diskutiert, die als relevant für die Versorgung der Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel und  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel bewertet werden können.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Leberzirrhose mit Notwendigkeit der Lebertransplantation
- Gedeihstörungen (gemessen an Körpergröße, -gewicht)
- Funktionsfähigkeit und/oder Lebensqualität einschränkende klinische Zeichen der Lebererkrankung (Juckreiz, Durchfälle, Appetitverlust, Gerinnungsstörungen, Rachitis)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (weder in Dossier noch EPAR berichtet)

Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 2.6.3. und 3.4.2. dieser Dossierbewertung)

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE

### 2.5.2. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Cholsäure durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Um über das Ausmaß des Zusatznutzens zu entscheiden, bewertet der G-BA die eingereichten Unterlagen in Hinblick auf die Patientenrelevanz der Endpunkte und auf die patientenrelevanten therapeutischen Effekte.

Grundsätzlich gilt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV): Der Nutzen eines Arzneimittels ist „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Die vom pU vorgelegten Beschreibungen im Dossier erlauben keine Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte (siehe Tabelle 3 bis 5 dieser Dossierbewertung). Zur Unterstützung seiner Argumentation zitiert der pU keine weiteren Quellen oder Publikationen. Aus diesem Grund wurden für die Nutzenbewertung zusätzlich die Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde herangezogen (ebd.). Ferner dienten eigene Recherchen der Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte.

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

## Mortalität

Tabelle 3: Beschreibung des Endpunktes der Kategorie Mortalität

| Mortalität  |   |
|---|---|
| Endpunkt  | Gesamtüberleben   |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <p><u>Operationalisierung:</u><br/>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch in den Unterlagen der EMA statt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br/>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht. Im EPAR findet sich jeweils eine Aussage: „Zentraler Aspekt der klinischen Versorgung von Patienten mit 3β-Hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel/angeborenen Störungen der Gallensäuresynthese durch Δ<sup>4</sup>-3-Oxosteroid-5β-Reduktase-Mangel ist das Gesamtüberleben.“</p> |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br/>Aufgrund der fehlenden Angaben ist eine Einschätzung der Angaben des pU nicht möglich.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br/>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>   |

## Morbidität

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

| Morbidität (Leberfunktion)  |   |
|---|---|
| Endpunkt  | Lebertransplantation  |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <p><u>Operationalisierung:</u><br/>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br/>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht. Ein Hinweis im EPAR lautet: „Die Notwendigkeit einer Lebertransplantation wird als Therapieversagen betrachtet.“</p>   |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br/>Aufgrund der fehlenden Angaben ist eine Einschätzung nicht möglich.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br/>Die Validität dieses Endpunktes ist durch pathophysiologische Aspekte der Erkrankung belegt. Wenn die Leber aufgrund fortschreitender zirrhotischer Prozesse ihre Funktion aufgibt, ist die Lebertransplantation eine Therapieoption, die eine Heilung des Enzymdefektes und damit das Überleben zur Folge hat [1, 4]. Mit dem Eingriff an sich sind jedoch erhebliche Risiken verbunden.</p> |

| <b>Morbidität (Leberfunktion)</b>                                     |  |
|---|--|
|   | Die nach der Transplantation lebenslang notwendige Immunsuppression mit den bekannten Folgen ist zu berücksichtigen.   |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>Gallensäuregehalt im Serum [<math>\mu\text{mol/l}</math>] (physiologischer Bereich: &lt; 15)</b>  |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <u>Operationalisierung:</u><br>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.<br><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht.  |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br>Aus den Angaben in den Tabellen des Dossiers lässt sich ableiten, dass hier Werte über 15 $\mu\text{mol/l}$ als pathologisch betrachtet werden.<br><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Parameter bzw. Surrogat für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Die Patientenrelevanz bleibt unklar.   |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>pathologische Metabolite [<math>\mu\text{mol/l}</math>] (physiologischer Bereich: 0)</b>  |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <u>Operationalisierung:</u><br>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.<br><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht.  |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br>Aus den Angaben in den Tabellen des Dossiers lässt sich ableiten, dass Werte über 0 $\mu\text{mol/l}$ als pathologisch betrachtet werden.<br><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Parameter bzw. Surrogat für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Die Patientenrelevanz bleibt unklar.   |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>ALT [<math>\text{U/l}</math>] (physiologischer Bereich: &lt; 40)</b>  |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <u>Operationalisierung:</u><br>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.<br><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht. Im EPAR heißt es dazu: „Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, Gerinnungszeit) sind valide Kennzeichen für die Leberfunktion dieser Patientinnen und Patienten. Sie stellen kurz- und mittelfristige Effektivitätsparameter dar. Sie sind kategorial oder numerisch anzugeben. Leberfunktionstests sind objektive Kennzeichen, die nicht durch Verzerrungen durch die Untersucher („investigator bias“) beeinflusst werden. Eine Verzerrung durch die Berichterstattung („reporting bias“) kann nicht ausgeschlossen werden. Alle Parameter zur Evaluation stehen |

| <b>Morbidität (Leberfunktion)</b>                                     |   |
|---|---|
|   | jedoch in einem ursächlichen Zusammenhang und sollten sich daher gemeinsam weiterentwickeln. Auf diese Weise sollte der Einfluss und die Wahrscheinlichkeit der Verzerrung durch die Berichterstattung eingeschränkt werden können.”  |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br/>Aus den Angaben in den Tabellen des Dossiers lässt sich ableiten, dass Werte über 40 U/l als pathologisch betrachtet werden.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br/>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Surrogatparameter für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Studien die belegen, dass pathologische ALT-Werte das Eintreten patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bei 3<math>\beta</math>-Hydroxy-<math>\Delta</math><sub>5</sub>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel oder <math>\Delta</math><sub>4</sub>-3-Oxosteroid-5<math>\beta</math>-Reduktase-Mangel beeinflussen, hat der pU nicht vorgelegt. Die Aussagen im EPAR sind nicht mit Quellenangaben hinterlegt. Im Allgemeinen werden Laborwerte nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Funktionseinschränkung und/oder Einschränkung der Lebensqualität sind nicht unmittelbar mit veränderten Laborwerten verbunden.</p> |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bilirubin [<math>\mu</math>mol/l] (physiologischer Bereich: 0-17)</b>  |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <p><u>Operationalisierung:</u><br/>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br/>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht.</p>  |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br/>Aus den Angaben in den Tabellen des Dossiers lässt sich ableiten, dass Werte über 17 <math>\mu</math>mol/l als pathologisch betrachtet werden.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br/>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Parameter bzw. Surrogat für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Die Patientenrelevanz bleibt unklar.</p>  |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>GGT [U/l] (physiologischer Bereich: &lt; 30)</b>   |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <p><u>Operationalisierung:</u><br/>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br/>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht. Im EPAR heißt es dazu: „Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, Gerinnungszeit) sind valide Kennzeichen für die Leberfunktion dieser Patientinnen und Patienten. Sie stellen kurz- und mittelfristige Effektivitätsparameter dar. Sie sind kategorial oder numerisch anzugeben. Leberfunktionstests sind objektive Kennzeichen, die nicht durch Verzerrungen durch die Untersucher („investigator bias“) beeinflusst werden. Eine Verzerrung durch die Berichterstattung („reporting bias“) kann nicht ausgeschlossen werden. Alle Parameter zur Evaluation stehen jedoch in einem ursächlichen Zusammenhang und sollten sich daher gemeinsam weiterentwickeln. Auf diese Weise sollte der Einfluss und die Wahrscheinlichkeit</p>   |

| <b>Morbidität (Leberfunktion)</b>                                     |   |
|---|---|
|   | der Verzerrung durch die Berichterstattung eingeschränkt werden können.”  |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br>Aus den Angaben in den Tabellen des Dossiers lässt sich ableiten, dass Werte über 30 $\mu\text{mol/l}$ als pathologisch betrachtet werden.<br><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Parameter für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Die Aussagen im EPAR sind nicht mit Quellenangaben hinterlegt. Die Patientenrelevanz bleibt unklar.  |
| <b>Endpunkt</b>   | <b>Histologischer Leberbefund</b>   |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <u>Operationalisierung:</u><br>Eine Beschreibung zur Operationalisierung des Endpunktes findet weder im Dossier noch im EPAR statt.<br><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br>Eine Begründung zur Relevanz des Endpunktes gibt es in den Unterlagen zum Dossier nicht. Im EPAR heißt es dazu: „Histologiebefunde sind valide Kennzeichen für die Leberfunktion dieser Patientinnen und Patienten. Sie stellen kurz- und mittelfristige Effektivitätsparameter dar. Leberfunktionstests sind objektive Kennzeichen, die nicht durch Verzerrungen durch die Untersucher („investigator bias“) beeinflusst werden. Eine Verzerrung durch die Berichterstattung („reporting bias“) kann nicht ausgeschlossen werden. Alle Parameter zur Evaluation stehen jedoch in einem ursächlichen Zusammenhang und sollten sich daher gemeinsam weiterentwickeln. Auf diese Weise sollte der Einfluss und die Wahrscheinlichkeit der Verzerrung durch die Berichterstattung eingeschränkt werden können.“ |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz durch den G-BA</b>  | <u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u><br>Aufgrund der fehlenden Angaben ist eine Einschätzung nicht möglich.<br><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br>Aufgrund der fehlenden Informationen bleibt unklar, inwiefern der Endpunkt valider Parameter für die Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und/oder der Verkürzung der Krankheitsdauer ist. Die Patientenrelevanz bleibt unklar.  |

In der Literatur werden neben Laborwerten und Histologiebefunden zur Überwachung der Leberfunktion verschiedene morbiditätsbezogene Endpunkte aus der klinischen Beobachtung berichtet. In der einzigen systematischen Übersichtsarbeit zur Diagnostik und Therapie der beiden Störungen [1] werden für den  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel Neugeborenen-hepatitis mit schneller Progression zum Leberversagen und Neugeborenenhämochromatose als klinische Besonderheiten beschrieben. Für den  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel nennt der Autorenkreis Neugeborenenhepatitis oder sich erst später manifestierende Lebererkrankung („late-onset liver disease“) und Malabsorption als klinische Zeichen. Alle Gallensäuresynthesedefekte teilen sich laut den Ergebnissen dieser Arbeit drei wichtige Kennzeichen, welche den Verdacht auf eine dieser Erkrankungen aufkommen lassen sollten und im Gegensatz zu anderen Erkrankungen mit Leberfunktionsstörungen stehen:

1. Im Allgemeinen normale oder niedrige Gallensäuregehalte im Serum,
2. Normale oder minimal erhöhte GGT-Werte und
3. In der Regel kein Juckreiz.

Klinische Zeichen, die zur Vorstellung für eine medizinische Untersuchung und Behandlung führten sind den Fallbeschreibungen der Tabelle 8 zu entnehmen. Am häufigsten fallen die Kinder durch die typischen Anzeichen von Leberfunktionsstörungen wie Gelbsucht (n = 40), Lebervergrößerung (n = 21), helle Stuhlfarben (n = 19) und Fettstühle (n = 15) mit Durchfall sowie dunkle Urinfarben (n = 14) auf. Als Folgeerscheinungen der Malabsorption fettlöslicher Vitamine werden Rachitis (n = 12), Gerinnungsstörungen in Form von Blutungen und Hämatomen (n = 11) sowie Entwicklungsverzögerungen insgesamt (n = 8) angegeben.

In den Kohortenstudien/Fallberichten, die auch die Wirksamkeit der angewendeten Therapien untersuchen finden sich folgende Beschreibungen zu klinischen Endpunkten:

In Gonzales 2006 [6] und Potin 2001 [23] werden Gewicht, Größe, Vorhandensein oder Fehlen von Lebervergrößerung, Milzvergrößerung sowie Gelbsucht systematisch erfasst. Bei Gonzales 2006 [6] spielten das Vorhandensein oder Fehlen von Juckreiz und von tiefen Sehnenreflexen ebenfalls eine Rolle in der Berichterstattung. Clayton 1991 [8] beschreibt symptomatische Verbesserungen im Sinne von Appetitzunahme, weniger Fettstühlen und Juckreiz.

Setchell 2004 [27] beschreibt, dass sich durch die zusätzliche Gabe fettlöslicher Vitamine die Rachitisbeschwerden bei den Betroffenen vermindern. Eine differenzierte Beschreibung zur Operationalisierung gibt es jedoch nicht.

Diese in der Literatur beschriebenen klinischen Zeichen sind für die Diagnostik von Bedeutung. Einige unterscheiden sich dabei insofern von den Laborwerten, als sie für die Betroffenen wahrnehmbare Zeichen ihrer Lebererkrankung sind (Ikterus, Veränderung von Urin- und Stuhlfarbe, Fettstühle) [6, 8, 23, 27]. Durch das Auftreten dieser klinischen Zeichen an sich ist jedoch nicht unmittelbar mit funktionalen Einschränkungen bei den Patientinnen und Patienten zu rechnen. Sie werden aus diesem Grund ebenso wie Laborwerte als Surrogatparameter für die Leberfunktion und nicht als relevant für die Beurteilung des Zusatznutzens von Cholsäure eingeschätzt.

Auch im Zusammenhang des Verlustes tiefer Sehnenreflexe werden in den vorliegenden Quellen keine funktionseinschränkende Symptome beschrieben, sind jedoch denkbar. Leber- und/oder Milzvergrößerungen können Schmerzen zur Folge haben und würden damit unmittelbar patientenrelevant. Es gibt jedoch weder im Dossier, noch in den Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde oder der Literatur Hinweise auf das Auftreten von Schmerzen bei den beiden Erkrankungen.

Chronischer Juckreiz kann für die Betroffenen als quälend empfunden werden und damit Einschränkungen der empfundenen Lebensqualität zur Folge haben. Für die beiden Störungen ist er jedoch als eher unspezifisches Zeichen anzusehen.

Durchfälle werden ebenfalls selten berichtet, können aber zu lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlusten und damit zu Kreislaufversagen führen.

Für folgende Parameter ist die Patientenrelevanz zu diskutieren:

Körpergewicht und Körpergröße sind einfache biometrische Maße, um die körperliche Entwicklung eines Kindes zu beschreiben. Im Verlauf der Therapie sind sie geeignet, um Langzeiteffekte zu

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**



bewerten. Für die Messung der Therapieeffekte bei Störungen der Gallensäuresynthese sind sie allerdings unspezifisch. Beide Maße sind bei Kindern als patientenrelevant einzustufen. Dabei ist eine alleinige Angabe des Gewichts in Kilogramm (kg) weniger aussagekräftig. Angaben zum 'Body Mass Index' (BMI) sowie Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind dabei vorzuziehen. Spezifische Bewertungskriterien für Patienten mit Gallensäuresynthesedefekten liegen nicht vor.

Die Beschreibung des Appetites dient der Einschätzung des Gesundheitszustandes für Personen, die nicht in der Lage sind, diesen selbst zu beschreiben – so auch Kinder bis zu einem bestimmten Alter. Aus diesem Grund ist Appetit und damit verbundenes Nahrungsaufnahmeverhalten für die Krankenpflege insgesamt von Bedeutung. Für die Messung der Therapieeffekte bei Störungen der Gallensäuresynthese ist das Maß jedoch unspezifisch.

Gerinnungsstörungen sind durch eine gesteigerte Blutungsneigung erkennbar. Beispielsweise fallen eine verlängerte Blutungszeit, Blutergüsse nach einfachen Verletzungen, (Schleim)hautblutungen oder Einblutungen in Gelenke auf.

Aus den vielfältigen Symptomen der Rachitis können insbesondere die Muskel-, Knochen- und Zahnveränderungen für die Betroffenen als relevant erachtet werden.

Laut Expertenmeinungen zielt die Behandlung von Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase- und  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel neben dem Überleben auf die Vermeidung einer Leberzirrhose mit Notwendigkeit zur Lebertransplantation ab. Zur Überwachung des Therapieerfolges werden Transaminasen (ALT, AST, GGT) und der Bilirubinwert im Blut überprüft. Die klinisch wahrnehmbaren Zeichen spielen in der Diagnostik eine wichtige Rolle. Hierbei machen sich klinische Zeichen der Lebererkrankung (Ikterus, Lebervergrößerung und weitere) in der Regel vor den Gedeihstörungen bemerkbar.

## Lebensqualität

Daten zum Endpunkt Lebensqualität wurden für das Dossier weder erhoben noch berichtet. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

| Unerwünschte Ereignisse   |   |
|---|---|
| Endpunkt  | (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (von besonderem Interesse)   |
| <b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b> | <p><u>Operationalisierung:</u><br/>Eine Beschreibung zur Operationalisierung der Endpunkte findet weder im Dossier noch in den Unterlagen der EMA statt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u><br/>Der pU führt aus, dass es sich bei der Cholsäuregabe um die Supplementierung</p> |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Unerwünschte Ereignisse                               |  |
|---|--|
|   | eines körpereigenen Stoffes handelt. Er geht davon aus, dass in physiologischer Dosierung keine unerwünschten Ereignisse auftreten. Er gibt an, dass die Nutzendimension Sicherheit im Rahmen der Falldokumentationen nicht erhoben wurde.   |
| <b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b> | <p><u>Definition und Erhebung der Endpunkte:</u><br/>Aufgrund der fehlenden Angaben im Dossier ist eine Einschätzung nur aufgrund der im EPAR gemachten Angaben möglich.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u><br/>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p> |

## 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus dem Dossier zu patientenrelevanten Endpunkten bei natürlichem Verlauf der Erkrankung im Vergleich zum Verlauf unter Therapie beschrieben. Eine Auflistung und Beschreibung der im Dossier vom pU bewerteten Fälle findet sich in Tabelle 8 dieser Dossierbewertung. Die Informationen aus dem Dossier wurden dort ergänzt durch Daten aus der publizierten Literatur (siehe dazu den gesamten Abschnitt 3.4)

### 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ <sub>5</sub>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel

Von insgesamt 43 weltweit berichteten Fällen im EPAR hat der pU 20 Patienten mit 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ <sub>5</sub>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel europäischer Herkunft für das Dossier ausgewählt. Davon erhielten 15 eine Cholsäuretherapie, fünf blieben ohne Therapie. Für die Beschränkung auf europäische Fälle bei beiden Gallensäureynthesedefekten gibt der pU keine Begründung an.

### $\Delta$ <sub>4</sub>-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel

Zum  $\Delta$ <sub>4</sub>-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel wurden vom pU 6 Fallberichte zitiert. 4 davon sind in den 11 im EPAR dargestellten enthalten, ein Bericht mit 2 Fällen [33] geht darüber hinaus. 5 der 6 vom pU beschriebenen Fälle wurden mit Cholsäure behandelt, 1 Fall blieb ohne Therapie.

Im Dossier werden Informationen zu Gendefekten, Manifestationsalter, Symptomatik und Alter bei Behandlungsbeginn und verschiedene Laborparameter der einzelnen Fälle in den Tabellen 4-23 und 4-24 zusammengefasst. Zusätzlich gibt es zu jedem Fall kurze Texte zur Beschreibung des Krankheitsverlaufes. Viele der Patienten, die eine Therapie erhielten, wurden ursprünglich mit anderen Gallensäurepräparaten behandelt und im Verlauf der Erkrankung auf Cholsäure umgestellt (siehe Abschnitt 3.4. dieser Dossierbewertung).

## 2.6.1. Endpunkte bei natürlichem Verlauf der Erkrankung (ohne Therapie)

### Gesamtüberleben

Anhand der eingereichten Falldokumentationen ist eine Beschreibung des natürlichen Verlaufs von Fällen, die keine Therapie bekamen, möglich. Im Dossier sind 5 Fallberichte von  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel und 1 Fallbericht von  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel dokumentiert. Alle Kinder verstarben innerhalb von 0,5 bis 11 Jahren nach der Geburt. Als Todesursache für alle sechs beschriebenen Fälle des Dossiers ist Lebersversagen durch zirrhotische Veränderungen beschrieben.

### Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

Für einen Fall (SibA) liegt die Beschreibung von klinischen Morbiditätsendpunkten vor: „Symptomatik eines Ikterus in Abwesenheit von Pruritus, Hepatosplenomegalie und portaler Hypertension“.

Da der Beginn einer adäquaten Therapie vom Manifestationsalter der Patientinnen und Patienten abhängt, werden die berichteten Endpunkte im Verlauf der Erkrankung vor Therapiebeginn hier ebenfalls berücksichtigt.

Bei den Fallbeschreibungen mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel im Dossier liegt das Manifestationsalter zwischen 0 und 3,9 Jahren. Für diese Fälle wurde von wahrgenommener Lebervergrößerung (12/19), Rachitis (5/19) und Milzvergrößerung (2/19) berichtet.

Bei den Fallbeschreibungen mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel im Dossier liegt das Manifestationsalter zwischen 0 und 0,09 Jahren. Für diese Fälle wurde von wahrgenommenen Entwicklungsverzögerungen (2/7) und Rachitis (2/7) berichtet.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität bei natürlichem Verlauf der Erkrankung liegen nicht vor.

## 2.6.2. Endpunkte unter Therapie

### Gesamtüberleben

Nach Beginn einer Therapie mit Cholsäure ist im Dossier kein Todesfall berichtet.

Im Modul 4 des Dossiers hat der pU Überlebenszeitanalysen aus Daten der dokumentierten Fälle beschrieben. Diese Analysen liegen nur im Dossier vor und wurden erst im Nachgang des europäischen Zulassungsverfahrens vorgelegt (siehe Tabelle 6 sowie Abbildung 1 und Abbildung 2).

Tabelle 6: Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes (Kopie von Tabelle 4-25 aus dem Dossier)

| 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] |
|---|-----------------------------|--------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| 1 (A)   | 0,3                         | ja                 | 4,4  | 16,8  |                                   |  |
| 2 (B)   | 0,8                         | ja                 | 4,9  | 17,3  |                                   |  |
| 3 (C)   | 3,9                         | ja                 | 8,3  | 20,7  |                                   |  |
| 4 (D1)  | 0,5                         | ja                 | 4,8  | 17,2  |                                   |  |
| 5 (D2)  | 0,5                         | ja                 | 0,7  | 4,1   |                                   |  |
| 6 (E1)  | 0,9                         | ja                 | 5,8  | 18,1  |                                   |  |
| 7 (E2)  | 0,75                        | ja                 | 13,6   | 26  |                                   |  |
| 8 (F)   | 1,75                        | ja                 | 2,3  | 13,1  |                                   |  |
| 9 (G1)  | 2                           | ja                 | 2,3  | 12,6  |                                   |  |
| 10 (G2)   | 2,4                         | ja                 | 11,7   | 21,9  |                                   |  |
| 11 (H)  | 0,16                        | ja                 | 1,3  | 9,8   |                                   |  |
| 12 (I1)   | 0,5                         | ja                 | 5,2  | 10,2  |                                   |  |
| 13 (I2)   | 0,08                        | ja                 | 0,3  | 4,6   |                                   |  |
| J   | 0,08                        | ja                 | 4,6  | 5,1   |                                   |  |
| AB  | 0                           | ja                 | k.A.   | nach einjähriger<br>Behandlung                  |                                   |  |
| 14 (J1)   | 0,1                         | ja                 | 0,7  | 8,8   |                                   |  |
| 15 (J2)   | 0,1                         | ja                 | 0,7  | 8,8   |                                   |  |
| BH  | 0,16                        | ja                 | k.A.   |   |                                   | 2,8  |
| MS*   | 0,08                        | ja                 | 0,6  | 13  |                                   |  |
| Patient 3   | 0                           | ja                 | k.A.   | 1   |                                   |  |
| D0  | k.A.                        | nein               |  |   | 3,9                               |  |
| SibA  | 2                           | nein               |  |   | 3                                 |  |
| SibC  | k.A.                        | nein               |  |   | 6                                 |  |
| Sib1  | 3                           | nein               |  |   | 11                                |  |
| Sib2  | k.A.                        | nein               |  |   | 0,5                               |  |
| Patient 2   | 0                           | nein               |  |   | 0,8                               |  |
| *: Patient MS beendete die Medikation im Alter von 10 Jahren.<br>k.A.: keine Angabe |                             |                    |  |   |                                   |  |

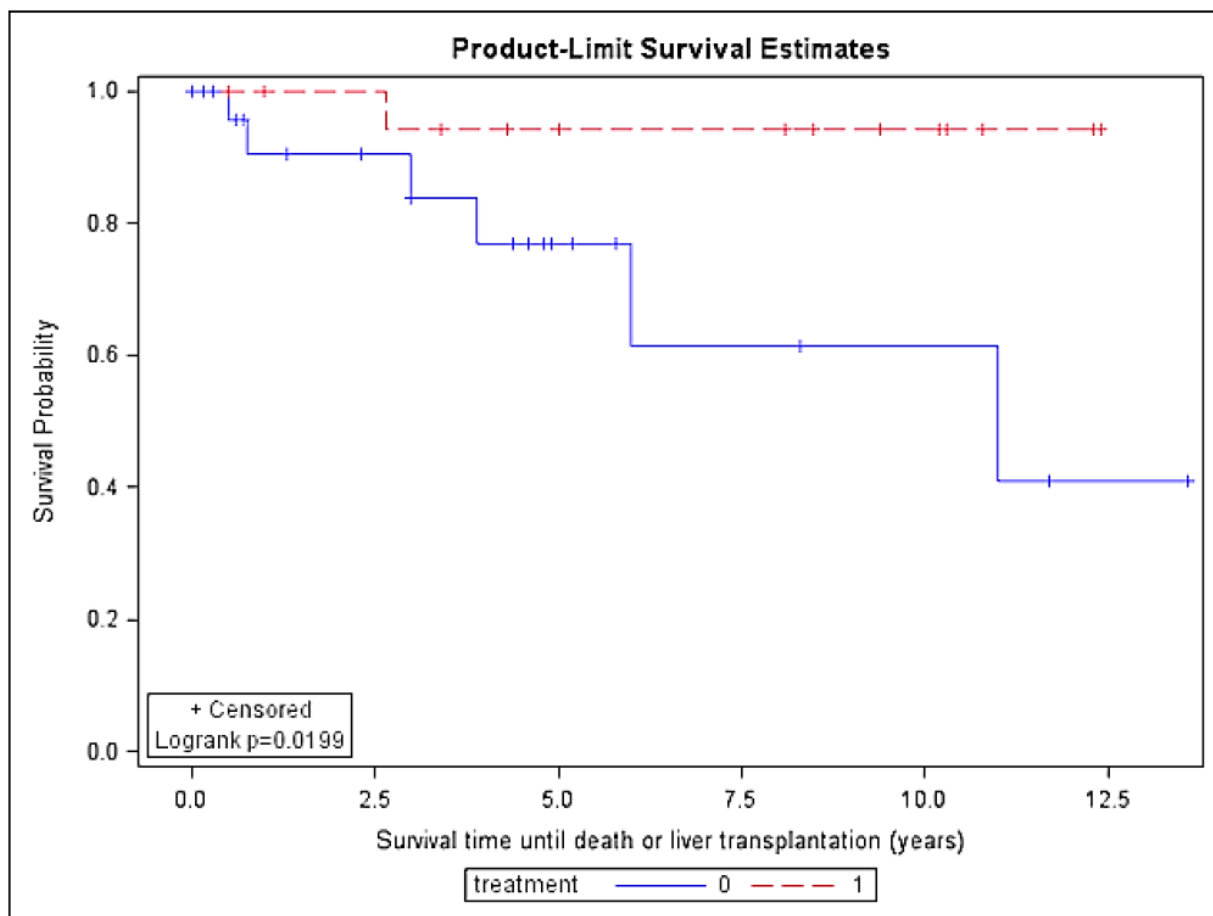


Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Kopie von Abbildung 4-4 aus dem Dossier)

Erläuterungen: Primäranalyse, „treatment 0“ bedeutet, dass die erfassten Patienten keine medikamentöse Therapie erhielten (kein Behandlungsstatus). „treatment 1“ bedeutet eine Cholsäuretherapie der Patienten (Behandlungsstatus).

Der pU beschreibt das Ergebniss seiner COX-Regression folgendermaßen: Hazard Ratio = 0,118 (95 % Konfidenzintervall: 0,014 - 0,997), Hazard Ratio unter Einbeziehung des Alters = 0,002 (95 % Konfidenzintervall: 0,000 - 34,030), nicht plausibel und damit nicht aussagekräftig.

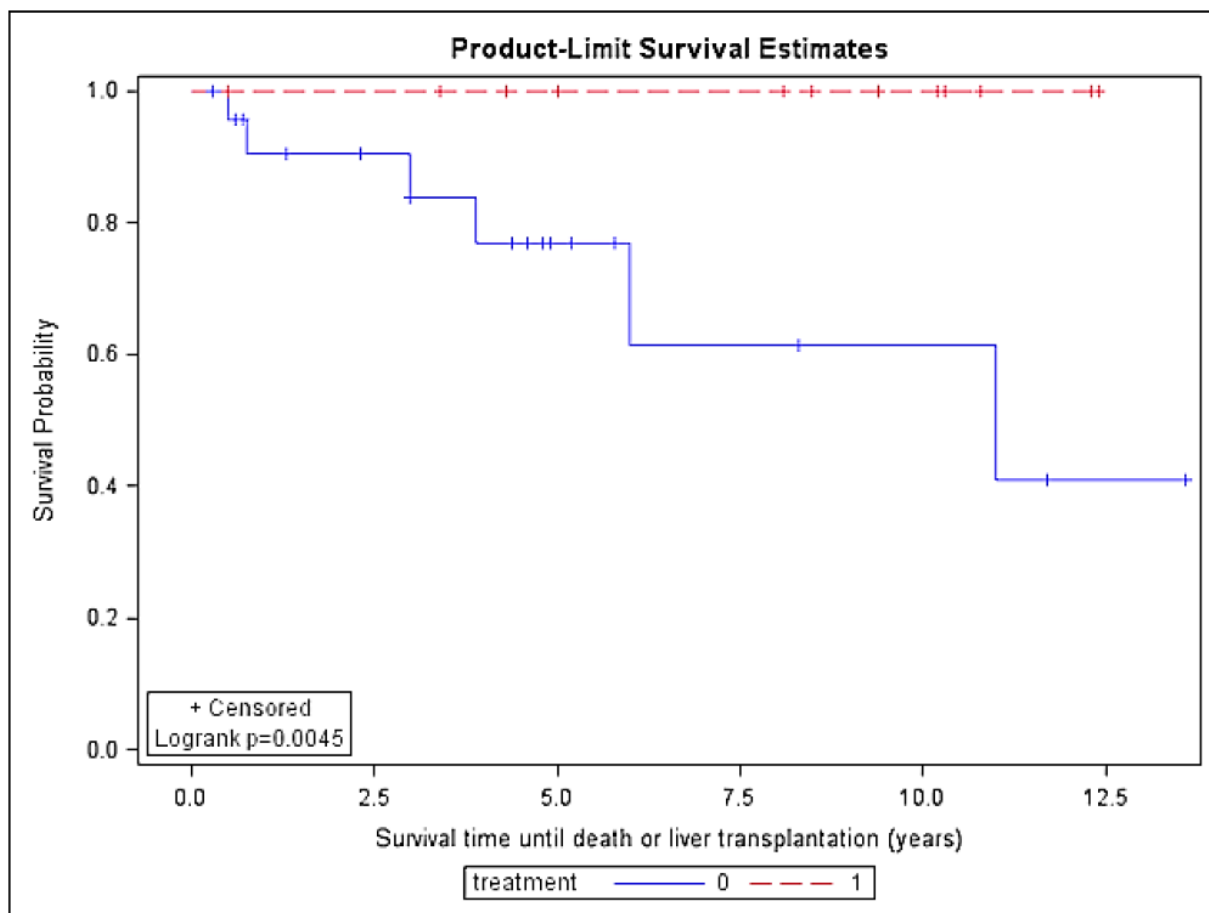


Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach Behandlungsstatus (Kopie von Abbildung 4-5 aus dem Dossier)

Erläuterungen: Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Beginns der Behandlung fehlte, „treatment 0“ bedeutet, dass die erfassten Patienten keine medikamentöse Therapie erfuhren (kein Behandlungsstatus). „treatment 1“ bedeutet eine Cholsäuretherapie der Patienten (Behandlungsstatus).

Der pU beschreibt das Ergebnis seiner COX-Regression als ebenfalls nicht aussagekräftig

#### Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte – Leberzirrhose mit Notwendigkeit der Lebertransplantation

Im Dossier ist ein Fall berichtet (BH) bei dem eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Zuvor hat ein Therapieversuch mit CDCA und CA stattgefunden. Berichte zu Veränderungen der zirrhotischen Prozesse bei den Betroffenen gibt es im Dossier nicht.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten unter Cholsäuretherapie gibt es In den Ausführungen des Dossiers keine Beschreibungen .

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung unter Cholsäuretherapie liegen nicht vor.

### **2.6.3. Unerwünschte Ereignisse**

Die Nutzendimension *Sicherheit* wurde im Rahmen der Falldokumentationen im Dossier nicht erhoben.

Der pU gibt im Dossier an, dass Informationen zu Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation von Cholsäure entnommen werden können. Diese beschreibt: „Unter der Behandlung mit Orphacol wurde die Entwicklung von Pruritus und/oder Diarrhö beobachtet. Diese Nebenwirkungen klangen nach einer Dosissenkung wieder ab und lassen auf eine Überdosierung schließen. Patienten, bei denen es zu Pruritus und/oder persistierender Diarrhö kommt, sind mittels Messung der Gallensäurewerte im Serum und/oder Urin auf eine mögliche Überdosierung zu untersuchen. Nach Langzeittherapie wurde über Gallensteine berichtet.“

### **2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU**

Im Modul 4 des eingereichten Dossiers kommt der pU zu folgender Schlussfolgerung:

„Die Erkrankungen  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel und  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel 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 [40].

Aufgrund des Vorliegens eines dramatischen Effektes auf das Gesamtüberleben dieser andernfalls letal verlaufenden Erkrankung ist der medizinische Zusatznutzen von Orphacol<sup>®</sup> erheblich.“

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1. Qualität der eingereichten Unterlagen

Im Dossier werden alle dem pU bekannten und dokumentierten europäischen Fälle, die eine Cholsäuretherapie oder keine Therapie erhielten, berichtet. In 56 % wurden die Patienten mit Therapie im Verlauf ihrer Erkrankung von zuvor verabreichten anderen Gallensäuren auf Cholsäure umgestellt. Die Angaben zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3.2 bis 4.2.3.4, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers. Als Ergebnis der Recherche des pU konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Im Abschnitt 4.4.2 des Dossiers beschreibt der pU jedoch: „Die Gesamtheit der europäischen Patienten ergibt sich aus den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, sowie den zusätzlich vom pU bereitgestellten Daten [6, 9, 30].“

Trotz des angegebenen Ausschlusskriteriums „nicht-europäisch“ sind im Dossier Fälle aus Chile (Fall B), Senegal (Fälle I1 und I2) und Algerien (Fall J) berichtet.

Weiterhin wird im EPAR auf S. 43 die Repräsentativität der untersuchten Population für die europäischen Patienten wie folgt geschildert: “Therefore, within the limitations of the small sample size, the diversity of the population described combined with the wide spectrum of disease severity (showed by the range of dose used) reflects the complete scientific knowledge on the patient population. Thus, the reported patient population can be considered to be reasonably representative of the entire patient population in the EU.” [4]. Diese Aussage unterstützt die vom pU getroffenen Auswahl von Patienten nicht.

Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche zeichnet sich durch ihre Spezifität aus. Insbesondere die Verwendung des Namens „Orphacol“ als Suchbegriff ist in Frage zu stellen, weil relevante Publikationen durch diese Restriktion möglicherweise übersehen worden sind. Es bleibt unklar, warum die Auswahl auf Fälle aus Europa reduziert wurde. Es findet sich keine Begründung dafür, dass sich die Krankheitsverläufe oder das Therapieansprechen in verschiedenen Populationen voneinander unterscheiden könnte. Ferner ist unklar, aus welchem Grund Studien mit angewendeten Behandlungsoptionen (andere Gallensäurepräparate) ausgeschlossen waren. Weitere formale Anforderungen an den Bericht zur Informationsbeschaffung (Suchstrategie, Datenbanken, Suchzeitraum, Fließdiagramm zum Verlauf) sind erfüllt.

Eine Suche im Studienregister „ClinicalTrials.gov“ ist beschrieben. Im Studienregister „Current Controlled Trials“ ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) wurde nicht recherchiert. Trefferzahlen sind nicht im Detail berichtet. Im Ergebnis hat der pU auch hier keine Treffer erzielt.

Ein Abgleich zwischen CTD-, EPAR- und Dossierdaten zeigt Divergenzen bei den berücksichtigten Quellen (siehe Tabelle 1: Übersicht der vom pU zitierten Publikationen zu  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreduktase-Mangel-Fällen (n = Anzahl der jeweils beschriebenen Fälle)



Im Gegensatz zum Dossier wird über den Prozess der Informationsbeschaffung im EPAR nicht berichtet, sodass diese Unterschiede nicht nachvollziehbar werden. Beim Vergleich der Einzelfallbeschreibungen ist eine zusätzliche Angabe [33] festzustellen.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wurde zur eigenen Informationsbeschaffung zusätzlich eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Metaanalysen, HTA-Berichten sowie nach Primärstudien zur Indikation des „angeborenen Gallensäuredefekts“ durchgeführt. Die Informationsbeschaffung erfolgte in der bibliographischen Datenbank MEDLINE (PubMed) und wurde am 02.06.2014 abgeschlossen. Bei der Recherche wurden keine Zeit- und Sprachrestriktionen vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist im Anhang dieser Dossierbewertung aufgeführt.

Die Recherche ergab 473 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden nach der ersten Sichtung 58 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab die zweite Sichtung 19 Quellen, die für die Dossierbewertung berücksichtigt wurden (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7: Ergebnis aus eigener Recherche*

| <b>Publikation</b>         | <b>Gegenstand der Untersuchung</b>       | <b>Publikationstyp</b>     | <b>Anzahl der berichteten Fälle</b> |
|----------------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|
| Balistreri WF. 2007 [41]   | Diagnose und Therapie                    | Interview                  | n.d.                                |
| Bjorkhem I. 1994 [42]      | Diagnostik, Therapie                     | narrative Übersichtsarbeit | 9*, 15**                            |
| Bove KE. 2000 [43]         | Diagnostik, Therapie                     | narrative Übersichtsarbeit | 40-50*, 10**                        |
| Chen M. 2014 [44]          | Pathophysiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Clayton PT. 2011 [45]      | Diagnostik, Therapie                     | narrative Übersichtsarbeit | 18*, 6**                            |
| Haas D .2012 [46]          | Diagnostik, Therapie                     | Fallserie                  | 1*                                  |
| Hofmann AF. 2014 [47]      | Pathophysiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Mizuochi T. 2010 [48]      | Molekulargenetische Analyse und Therapie | Fallbericht                | 2*                                  |
| Molho-Pessach V. 2012 [49] | Molekulargenetische Analyse              | Fallbericht                | 4*                                  |
| Monte MJ. 2009 [50]        | Pathophysiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Poupon R. 1995 [51]        | Ursodesoxocholsäuretherapie              | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Russell DW. 2003 [52]      | Pathophysiologie                         | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Seki Y. 2013 [53]          | Molekulargenetische Analyse und Therapie | Fallbericht                | 2**                                 |
| Setchell KD. 1987 [54]     | Diagnostik, Therapie                     | narrative Übersichtsarbeit | 2*                                  |
| Stellaard F. 1993 [55]     | Diagnostik, Therapie                     | narrative Übersichtsarbeit | 2**                                 |
| Stiehl A. 1995 [56]        | Gallensäuretherapie                      | narrative Übersichtsarbeit | n.d.                                |
| Sundaram SS. 2008 [1]      | Pathophysiologie                         | systematische              | n.d.                                |

| Publikation  | Gegenstand der Untersuchung | Publikationstyp  | Anzahl der berichteten Fälle |
|--|-----------------------------|--|------------------------------|
|  |                             | Übersichtsarbeit   |                              |
| Yang T.J. 2013 [57]  | Diagnostik, Therapie        | Fallbericht und Übersichtsarbeit, nur Abstract weil chinesisch | 1*                           |
| Zhao J. 2012 [58]  | Diagnostik, Therapie        | Fallbericht  | 2**                          |
| * 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangel |                             |  |                              |
| ** $\Delta$ 4-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel             |                             |  |                              |
| n.d.: nicht differenzierbar  |                             |  |                              |

Aus der Handsuche durch Sichtung der Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen wurden drei weitere Volltexte berücksichtigt.

Die Datenqualität ist anhand der Berichtsqualität der Publikationen zu bewerten. Die Worte „case report“, „case series“ oder „case study“ erscheinen vereinzelt im Titel (n = 2). Eine graphische Darstellung mit wichtigen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes gibt es selten (n = 12). Patienteninformationen, insbesondere in Bezug auf die familiäre Anamnese sowie Details zu relevanten Begleiterkrankungen und bisherigen Interventionen, werden nicht systematisch berichtet. Die Angaben zu therapeutischen Interventionen sowie zur Nachbeobachtung („follow-up“) und zu den Endpunkten sind heterogen. Weitere Kriterien der Checkliste zur CARE-Leitlinie für das Berichten von klinischen Fällen [59] werden in den Publikationen überwiegend erfüllt.

Aus der Sichtung der vorliegenden Publikationen sind Verzerrungen durch die Veröffentlichung ausgewählter Fälle („dissemination bias“) nicht auszuschließen. Zum einen scheint es weitere Fälle zu geben, die aus persönlicher Kommunikation der Autorinnen/Autoren der identifizierten Publikationen stammen. So zum Beispiel bei Clayton 1991 [8]: „Watkins und Kollegen haben 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid-Oxidoreduktase-Mangel bei einem 12jährigen Kind mit Zeichen einer chronischen Lebererkrankung diagnostiziert“. Zum anderen lassen sich die beschriebenen Fälle in einigen Publikationen nicht eindeutig identifizieren. Beispielsweise werden Kohorten aus Kindern beschrieben [24] oder in den Übersichtsarbeiten heißt es „Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden etwa 15 Fälle beschrieben.“ [42]. Zusätzlich ist die Differenzialdiagnostik zur Diagnosesicherung mit hohem Aufwand verbunden. Vermutlich stehen nicht in allen Gesundheitssystemen und Versorgungseinrichtungen derart ausreichende Ressourcen zur Verfügung.

Die Beschreibungen der Krankheitsverläufe sind zudem anfällig für Verzerrungen durch die retrospektive Berichterstattung („reporting bias“). Ergänzende Behandlungsmaßnahmen – wie die Substitution fettlöslicher Vitamine – werden nur vereinzelt berichtet.

### 3.2. Verzerrungspotential auf Studienebene

Da es sich bei den eingereichten Studien um nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studien im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem 'Risk of Bias Tool' verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt. Fallberichte oder Fallserien bieten häufig einen ersten Informationsgewinn zur Beantwortung klinischer Fragestellungen. Aufgrund ihres Designs sind sie jedoch anfällig für Verzerrungen aller Art, sodass auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential besteht und hier nur sehr beschränkt eine verlässliche Evidenz ableitbar ist [40].

Für die überwiegende Anzahl der Fälle ist die Diagnose durch massenspektroskopische Analysen von Urinproben oder genetische Analysen gesichert. Da die ursächliche Mutation für den  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel erst im Jahr 2003 beschrieben wurde [45] und die massenspektroskopischen Analysen bei dieser Störung zur Diagnosesicherung nicht ausreichen, besteht eine qualitative Unsicherheit bei Fällen mit Diagnosen vor dieser Zeit. Für den überwiegenden Teil der berichteten Fälle liegen die Ergebnisse der vollständigen Gensequenzierung vor.

### 3.3. Methodik der Überlebenszeitanalysen

Die Überlebenszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Als statistisches Testverfahren zum Vergleich der Überlebenszeiten wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Zudem wurde eine Cox-Regression mit Behandlungsstatus und Lebensalter der Patientinnen und Patienten als Faktoren durchgeführt. Zitat Dossier:

„Um eine Analyse der Beobachtungszeiten der Patienten im Sinne einer Überlebenszeitanalyse vornehmen zu können, wurde als Erkrankungsbeginn (entspricht dem Beginn der Personenzzeit unter Risiko) der Zeitpunkt der Geburt angenommen. Danach wurde die Personenzzeit unter Risiko für jeden Patienten in exponierte (dies bedeutet unter Cholsäurebehandlung) und nicht-exponierte (dies bedeutet ohne Behandlung) Personenzzeit aufgeteilt. Patienten, die nicht von Geburt an durch Cholsäuremedikation behandelt wurden, trugen somit sowohl Personenzzeit 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 Zensurierung („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.“

Zur Interpretation der Überlebenszeitanalysen fehlen eindeutige Beschreibungen der Annahmen bei fehlenden Werten (Geburtsdatum, Alter bei „lost to follow-up“). Als Beginn der Personenzzeit unter Risiko nimmt der pU den Zeitpunkt der Geburt an. Diese Annahme ist bei diesen angeborenen Erkrankungen für Fälle ohne Exposition (ohne Therapie) nachvollziehbar. Weder in der Tabelle 4-25 noch in den Einzelfallbeschreibungen des Dossiers gibt es jedoch Angaben zum Geburtsdatum der eingeschlossenen Fälle. Durch eigene Sichtung der gelieferten Volltexte konnten für viele der Fälle Geburtsdaten aus den Publikationen Gonzales et al. 2006 und 2009 [6,7] entnommen werden (siehe Tabelle 8 dieser Dossierbewertung). Für einige Fälle (AB, MS, Patient 3) bleibt das Geburtsjahr jedoch unklar. Demzufolge ist auch die Berechnung des Lebensalters bei „lost to follow-up“ nicht nachvollziehbar. Hier fehlt es zusätzlich an einer Definition für dieses Ereignis beziehungsweise für diesen Zeitpunkt. Aus der Sichtung der gelieferten Volltexte ergeben sich nur vereinzelte Hinweise auf Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen einzelner Fälle (siehe Tabelle 8 dieser Dossierbewertung). Aus den Daten des pU, die den Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen unterliegen, ist anzunehmen, dass ein großer Anteil der im Dossier berichteten Fälle in Form eines Registers beobachtet wurde und weiterhin wird. Somit könnten dem pU – zusätzlich zu den veröffentlichten Publikationen – Verlaufsdaten vorliegen. Ein Teil der „lost to follow-up“-Daten aus der vom pU im Dossier vorgelegten Tabelle (siehe Tabelle 6 in dieser Nutzenbewertung) konnten in den Spalten „aktuelles Alter“ sowie „Dauer der Cholsäure“ einer Tabelle der Doktorarbeit von Gonzales 2006 [6] identifiziert werden. Einen Hinweis darauf gibt es im Dossier jedoch nicht. Daher bleiben die angegebenen Altersangaben für das Ereignis „lost to follow-up“ nicht eindeutig nachvollziehbar.

Als Startzeitpunkt für die Beobachtung der Überlebenszeit unter Exposition (Cholsäuregabe) wird der Beginn der Therapie definiert. Annahmen für fehlende Werte wurden im Dossier beschrieben (siehe oben). Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss derjenigen Fälle mit fehlender Information zum Therapiebeginn durchgeführt. Die Beobachtungszeiten wurden für Nicht-Exponierte (ohne Therapie) und Exponierte (mit Therapie) bis zum Ereignis (Tod oder Lebertransplantation) oder bis zur Zensierung durch „lost-to-follow-up“ definiert. Bei Nicht-Exponierten, die im gesamten Verlauf keine Therapie erhalten, ist der Startzeitpunkt die Geburt. Es bleibt unklar, wie die Überlebenszeiten bei zu Beginn nicht-exponierten, später dann therapierten Patienten in die Berechnung einfließen. Nicht eindeutig beschrieben wird eine mögliche Zensierung derjenigen Fälle, die zu Beginn keine Therapie und erst später Cholsäure erhielten. Dies betrifft die Definition und die Zeitpunkte der Zensierung und die mögliche Abhängigkeit der Zensierung vom Ereignis (informative Zensierung). Zum multiplen Einschluss (doppelter Eingang in die Analyse) von Fällen in die Überlebenszeitanalyse wird im Dossier dargestellt (siehe Dossier Tabelle 4-25): „Patienten, die nicht von Geburt an durch Cholsäuremedikation behandelt wurden, trugen somit sowohl Personenzzeit zur Gruppe der Unbehandelten (vor dem Beginn ihrer Therapie), wie auch zur Gruppe der Behandelten bei.“

Anzunehmen ist, dass die Fälle zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in die Gruppe der Exponierten übergehen. Die Beurteilung der Darstellungen (Kaplan-Meier-Kurven) ist zudem durch die fehlenden Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen beziehungsweise der Anzahl der unter Risiko stehenden Fälle im zeitlichen Verlauf erschwert.

Schwierig ist zudem die Verwendung eines zusammengesetzten Endpunktes aus Tod und Lebertransplantation als Ereignis. In diesem sind Endpunkte verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) kombiniert. Dabei können sich die Komponenten in ihrem Schweregrad und ihrer Bedeutung unterscheiden. Unter den ausgewählten Fällen für das Dossier gibt es einen, bei dem eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Eine Diskussion dazu findet im Dossier nicht statt.

Insgesamt besteht durch die Unvollständigkeit der Falldaten im Dossier (siehe auch Abschnitt 3.1 dieser Dossierbewertung), die unklare Methodik und die unklaren Beobachtungszeiten eine hohe Unsicherheit für die Einschätzung der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse, so dass analog zum hohen Verzerrungspotential auf Studienebene auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential besteht.

### **3.4. Beschreibung der gesamten Fallserie**

Aus dem Ergebnis der eigenen Recherche zusammen mit Daten des EPAR und des Dossiers ergibt sich folgende Beschreibung der dokumentierten Fallserie:

Insgesamt gibt es in der Literatur 68 Fallbeschreibungen für beide Krankheitsbilder. Davon werden 26 (38 %) im Dossier berichtet. Der EPAR beschreibt 54 Fälle, 2 Fälle sind nur im Dossier dargestellt (s. Abschnitt 2.6) , durch die eigene Recherche konnten 12 weitere publizierte Fälle gefunden werden (siehe Tabelle 8).

Aus den Tabellen 4-23 und 4-24 des Dossiers liegen Angaben zum Gendefekt, zum Manifestationsalter, zur Symptomatik, zu Behandlungsbeginn und zum Alter bei Behandlungsbeginn vor. Aus der Tabelle 4-25 des Dossiers (siehe Tabelle 6 dieser Dossierbewertung) stammen die Informationen zu Tod und Lebertransplantation. Die Angaben zur Symptomatik in der folgenden Tabelle wurden aus den angegebenen Quellen vervollständigt. Die Angaben zur Art der Diagnosesicherung, Alter bei Diagnose, Art der Therapie, Verlaufsdaten stammen ebenfalls aus den zitierten Quellen. Die Angaben zu den Fällen aus dem Dossier stimmen überwiegend mit den Angaben aus den Publikationen überein.

Tabelle 8: Übersicht aller publizierten Fälle

Bedeutung der Farben: hellgrau = Fälle aus Dossier, dunkelgrau = Fälle aus den Unterlagen der EMA, weiß = Fälle aus eigener Recherche

| Nr.   | Patient (Geburtsjahr)* | Symptomatik  | Diagnose-sicherung        | Alter bei Diagnose (Jahre) | Manifestationsalter Monate (Jahre) | Art der Therapie | Therapiebeginn (Alter des Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten | Tod (Alter des Patienten – Jahre) | Leber-transplantation (Alter des Patienten – Jahre) | Quelle(n) |
|---|------------------------|--|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------|--|---------------|-----------------------------------|---|-----------|
| <b>Fälle mit 3<math>\beta</math>-Hydroxy-<math>\Delta</math>5-C27-steroid-Oxidoreductase-Mangel</b> |                        |  |                           |                            |                                    |                  |  |               |                                   |   |           |
| 1   | A (1989)               | Gelbsucht, Lebervergrößerung, heller Stuhl, Rachitis | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 4                          | 0,3                                | UDCA<br>→ CA     | 4,4  | -             | -                                 | -   | [5-7]     |
| 2   | SibA (k.A.)            | k.A.   | k.A.                      | k.A.                       | 2                                  | -                | -  | -             | 3                                 | -   | [6, 7]    |
| 3   | B (1989)               | Lebervergrößerung, Fettstühle                        | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 4                          | 0,08                               | UDCA<br>→ CA     | 4,9  | -             | -                                 | -   | [5-7]     |
| 4   | C (1986)               | Gelbsucht, Lebervergrößerung                         | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 7,8                        | 3,9                                | UDCA<br>→ CA     | 8,3  | -             | -                                 | -   | [5-7]     |
| 5   | SibC (k.A.)            | k.A.   | k.A.                      | k.A.                       | k.A.                               | -                | -  | -             | 6                                 | -   | [6, 7]    |
| 6   | D1 (1989)              | Gelbsucht, Lebervergrößerung                         | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 4,3                        | 0,5                                | UDCA<br>→ CA     | 4,8  | -             | -                                 | -   | [5-7]     |
| 7   | D2 (2002)              | Tetanie, Hypokalzämie                                | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | k.A.                       | 0,04                               | UDCA<br>→ CA     | 0,7  | -             | -                                 | -   | [6, 7]    |
| 8   | D0 (k.A.)              | k.A.   | k.A.                      | k.A.                       | k.A.                               | -                | -  | -             | 3,9                               | -   | [6, 7]    |
| 9   | E1 (1988)              | Lebervergrößerung, Fettstühle                        | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 4,8                        | 0,9                                | UDCA<br>→ CA     | 5,8  | -             | -                                 | -   | [5-7]     |
| 10  | E2                     | Fettstühle, Rachitis,                                | FAB-MS, Gen-              | 13                         | 0,75                               | UDCA             | 13,6   | -             | -                                 | -   | [5-7]     |

| Nr. | Patient<br>(Geburtsjahr)* | Symptomatik   | Diagnose-<br>sicherung        | Alter bei Diagnose<br>(Jahre) | Manifestationsalter<br>Monate (Jahre) | Art der Therapie          | Therapiebeginn<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten                                     | Tod (Alter des<br>Patienten – Jahre) | Leber-<br>transplantation<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Quelle(n) |
|-----|---------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|---|-----------|
|     | (1980)                    | Hepatosplenomegalie,<br>Vitamin-K-, E-Mangel                                      | Sequenzierung                 |                               |                                       | → CA                      |  |   |                                      |   |           |
| 11  | F<br>(1993)               | Gelbsucht,<br>Lebervergrößerung,<br>Fettstühle                                    | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 2                             | 1,75                                  | UDCA<br>→ CA              | 2,3  | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 12  | G1<br>(1994)              | Lebervergrößerung   | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 2,3                           | 2                                     | CA                        | 2,3  | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 13  | G2<br>(1984)              | Hepatosplenomegalie,<br>Fettstühle,<br>Vitamin-K-Mangel                           | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 11,5                          | 2,4                                   | UDCA<br>→ CA              | 11,7   | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 14  | H<br>(1996)               | Gelbsucht,<br>Lebervergrößerung,<br>Fettstühle                                    | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 0,3                           | 0,17                                  | CA                        | 1,3  | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 15  | I1<br>(1996)              | Gallestau, Rachitis,<br>Durchfall   | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 0,3                           | 0,5                                   | UDCA<br>→ CA              | 5,2  | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 16  | I2<br>(2002)              | Gallestau, Rachitis,<br>Durchfall,<br>Lebervergrößerung,<br>Tetanie, Hypokalzämie | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 11                            | 0,08                                  | UDCA<br>→ CA              | 0,3  | -   | -                                    | -   | [5-7]     |
| 17  | J<br>(2001)               | Gelbsucht,<br>Lebervergrößerung,<br>Fettstühle, Hypoglykämie                      | FAB-MS                        | n.v.                          | 0,08                                  | CA                        | 4,6  | -   | -                                    | -   | [6]       |
| 18  | AB<br>(k.A.)              | cholestatiche Gelbsucht,<br>Rachitis, Fettstühle                                  | FAB-/GC-MS                    | k.A.                          | 0                                     | CDCA<br>→<br>CDCA<br>+ CA | k.A.   | 1991: Bericht<br>von<br>einjähriger<br>Behandlung | -                                    | -   | [8]       |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr. | Patient<br>(Geburtsjahr)* | Symptomatik  | Diagnose-<br>sicherung | Alter bei Diagnose<br>(Jahre) | Manifestationsalter<br>Monate (Jahre) | Art der Therapie | Therapiebeginn<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten  | Tod (Alter des<br>Patienten – Jahre) | Leber-<br>transplantation<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Quelle(n)      |
|-----|---------------------------|--|------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------|--|--|--------------------------------------|---|----------------|
| 19  | Sib1/Fi<br>(1969)         | cholestatiche<br>Lebererkrankung   | k.A.                   | k.A.                          | 3                                     | -                | -  | -  | 11                                   | -   | [9]            |
| 20  | Sib2/Fi<br>(1973)         | neonataler Gallestau   | k.A.                   | k.A.                          | 0                                     | -                | -  | -  | 0,5                                  | -   | [9]            |
| 21  | Jc a<br>(k.A.)            | fortschreitende<br>Lebererkrankung   | k.A.                   | n.v.                          | 0,08                                  | CA               | k.A.   | -  | -                                    | -   | [5]            |
| 22  | Kc a<br>(k.A.)            | heller Stuhl, dunkler Urin,<br>Gerinnungsstörung,<br>Entwicklungsverzögerung,<br>Rachitis  | FAB-MS                 | 4,2                           | k.A.                                  | CA               | k.A.   | -  | -                                    | -   | [5]            |
| 23  | Mc<br>(k.A.)              | Gelbsucht, Zirrhose,<br>Hepatosplenomegalie  | FAB-MS                 | 13,5                          | k.A.                                  | UDCA             | k.A.   | -  | -                                    | Alter<br>unbekannt  | [5]            |
| 24  | Lc a<br>(k.A.)            | Gelbsucht, Zirrhose,<br>Gerinnungsstörung,<br>Hepatosplenomegalie  | FAB-MS                 | 0,6                           | k.A.                                  | UDCA             | k.A.   | -  | -                                    | Alter<br>unbekannt  | [5]            |
| 25  | MU2<br>(1984)             | cholestatiche Gelbsucht,<br>Rachitis, Fettstühle, heller<br>Stuhl, dunkler Urin,<br>Lebervergrößerung,<br>Pruritus,<br>Entwicklungsverzögerung | FAB-/GC-MS             | 0                             | 0,25                                  | CDCA             | 4,3 <sup>6</sup>                                   | 1991: 7 Jahre<br>alt, 1990: zwei<br>Jahre<br>Therapiedauer | -                                    | -   | [11-13,<br>60] |
| 26  | JU<br>(k.A.)              | cholestatiche Gelbsucht,<br>heller Stuhl, dunkler Urin,<br>Hepatitis   | k.A.                   | k.A.                          | 0                                     | -                | -  | -  | 1,6                                  | -   | [11]           |
| 27  | MU1<br>(k.A.)             | cholestatiche Gelbsucht,<br>Fettstühle   | k.A.:                  | k.A.                          | 0                                     | -                | -  | -  | 3,75                                 | -   | [11]           |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**



| Nr. | Patient<br>(Geburtsjahr)* | Symptomatik  | Diagnose-<br>sicherung       | Alter bei Diagnose<br>(Jahre) | Manifestationsalter<br>Monate (Jahre) | Art der Therapie          | Therapiebeginn<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten            | Tod (Alter des<br>Patienten – Jahre) | Leber-<br>transplantation<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Quelle(n)       |
|-----|---------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|--------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| 28  | FF<br>(k.A.)              | cholestatiche Gelbsucht,<br>Rachitis, Fettstühle,<br>Blutungen           | FAB-/GC-MS                   | 0,96                          | 0,17                                  | CDCA                      | 1  | -                        | -                                    | -   | [8, 17]         |
| 29  | Kob                       | Nasenbluten, Gelbsucht   | k.A.                         | k.A.                          | 0,42                                  | UDCA<br>→<br>CDCA<br>+ CA | 23   | -                        | -                                    | -   | [14]            |
| 30  | Wi                        | Gelbsucht,<br>Hepatosplenomegalie  | FAB-/GC-MS                   | 10,5                          | 10,5                                  | UDCA,<br>CDCA,<br>CA      | 10,5   | 2004: 19<br>Jahre alt    | -                                    | -   | [15]            |
| 31  | Y<br>(1996)               | Gelbsucht, Gallestau,<br>Leberfunktionsstörung                           | GC-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 0,17                          | 0,17                                  | UDCA<br>→<br>CDCA         | 0,17   | -                        | -                                    | -   | [16, 48,<br>61] |
| 32  | Fi<br>(1979)              | Gelbsucht, dunkler Urin,<br>heller Stuhl                                 | GC/MS, Gen-<br>Sequenzierung | 26                            | 0,06                                  | UDCA                      | 26   | -                        | -                                    | -   | [9]             |
| 33  | E3<br>(k.A.)              | k.A.   | k.A.                         | k.A.                          | k.A.                                  | k.A.                      | k.A.   | k.A.                     | k.A.                                 | k.A.  | [6]             |
| 34  | E4<br>(k.A.)              | k.A.   | k.A.                         | k.A.                          | k.A.                                  | k.A.                      | k.A.   | k.A.                     | k.A.                                 | k.A.  | [6]             |
| 35  | Ak1<br>(k.A.)             | Rachitis, Gelbsucht, heller<br>Stuhl, dunkler Urin,<br>Lebervergrößerung | FAB-/GC-MS                   | 3                             | 0,75                                  | CDCA                      | 3  | -                        | -                                    | -   | [18]            |
| 36  | Ak2<br>(k.A.)             | Fettstühle, Juckreiz,<br>Nasenbluten                                     | FAB-/GC-MS                   | 3,3                           | 0,6                                   | CDCA                      | 3,3  | -                        | -                                    | -   | [18]            |
| 37  | Va<br>(k.A.)              | Krämpfe, Nasenbluten,<br>Rachitis, Muskelschwäche                        | GC-MS                        | 9                             | 1,1                                   | CDCA                      | 9  | 1987: seit 30<br>Monaten | -                                    | -   | [19]            |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr. | Patient (Geburtsjahr)* | Symptomatik   | Diagnosesicherung | Alter bei Diagnose (Jahre) | Manifestationsalter Monate (Jahre) | Art der Therapie               | Therapiebeginn (Alter des Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten                      | Tod (Alter des Patienten – Jahre) | Lebertransplantation (Alter des Patienten – Jahre) | Quelle(n) |
|-----|------------------------|---|-------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|--|-----------|
|     |                        |   |                   |                            |                                    |                                |  | therapiert                         |                                   |  |           |
| 38  | Se (k.A.)              | Gelbsucht, chronischer Gallestau  | FAB-/GC-MS        | 10                         | 0,8                                | CDCA                           | 10   | mindestens 2 Jahre lang beobachtet | -                                 | -  | [20, 21]  |
| 39  | A1 (k.A.)              | Gelbsucht, Lebervergrößerung, heller Stuhl, dunkler Urin  | LC-MS/MS          | 2,5                        | 0,2                                | UDCA<br>→<br>UDCA<br>+<br>CDCA | 0,6 <sup>1</sup>                             | -                                  | -                                 | -  | [22]      |
| 40  | A2 (k.A.)              | Aufgrund der Familienanamnese sofort diagnostiziert und therapiert  | LC-MS/MS          | 0                          | 0                                  | UDCA<br>+<br>CDCA              | 0,08   | -                                  | -                                 | -  | [22]      |
| 41  | B3 (k.A.)              | Aufgrund der Familienanamnese sofort diagnostiziert und therapiert  | LC-MS/MS          | 0                          | 0                                  | UDCA<br>+<br>CDCA              | 0,08   | 2010: 24 Monate alt                | -                                 | -  | [22]      |
| 42  | B4 (k.A.)              | Entwicklungsverzögerung, vorübergehende Gelbsucht, heller Stuhl, Schleimhautblutungen, Hepatosplenomegalie, Aszites | LC-MS/MS          | 3                          | 6 <sup>7</sup>                     | UDCA<br>+<br>CDCA              | 3  | 2010: 6 Jahre alt                  | -                                 | -  | [22]      |
| 43  | B5 (k.A.)              | Gelbsucht, Lebervergrößerung, Blutungen, Beinödeme  | LC-MS/MS          | 5,5                        | 0,5 <sup>5</sup>                   | UDCA<br>+<br>CDCA              | 5,5  | 2010: 8 Jahre alt                  | -                                 | -  | [22]      |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr. | Patient (Geburtsjahr)* | Symptomatik  | Diagnose-sicherung        | Alter bei Diagnose (Jahre) | Manifestationsalter Monate (Jahre) | Art der Therapie | Therapiebeginn (Alter des Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten | Tod (Alter des Patienten – Jahre) | Leber-transplantation (Alter des Patienten – Jahre) | Quelle(n) |
|-----|------------------------|--|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------|--|---------------|-----------------------------------|---|-----------|
| 44  | D3 (k.A.) <sup>7</sup> | k.A.   | k.A.                      | k.A.                       | k.A.                               | -                | -  | -             | 3                                 | -   | [7]       |
| 45  | MD (k.A.)              | metabolische Azidose, Nephrokalzinose, Entwicklungsverzögerung, Gangataxie, Muskelschwäche, externe Ophthalmoplegie          | ESI-MS/MS                 | 6                          | 0                                  | UDCA + CDCA      | 6  | -             | -                                 | -   | [46]      |
| 46  | III.14 (k.A.)          | Gelbsucht, Bauchschwellung, wiederkehrende (Schleim)hautblutungen, vielfache Blutergüsse, Milzvergrößerung, leichte Fußödeme | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 24                         | 6                                  | -                | -  | -             | 24                                | -   | [49]      |
| 47  | III.16 (k.A.)          | Lebererkrankung, Zirrhose  | k.A.                      | k.A.                       | 14 <sup>3</sup>                    | -                | k.A.   | -             | 19                                | -   | [49]      |
| 48  | III.1 (k.A.)           | Lebererkrankung  | k.A.                      | k.A.                       | k.A.                               | -                | k.A.   | -             | 6                                 | -   | [49]      |
| 49  | III.5 (k.A.)           | selbstheilende Gelbsucht, Bauchschwellung (vollständig aufgelöst mit 9 Jahren)   | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 32                         | 6 <sup>4</sup>                     | -                | -  | -             | -                                 | -   | [49]      |
| 50  | Miz2 (k.A.)            | Gelbsucht  | GC-MS, Gen-Sequenzierung  | 0,5                        | 0,08                               | UDCA + CDCA      | 0,5  | -             | -                                 | -   | [48]      |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr.  | Patient<br>(Geburtsjahr)*           | Symptomatik  | Diagnose-<br>sicherung                     | Alter bei Diagnose<br>(Jahre) | Manifestationsalter<br>Monate (Jahre) | Art der Therapie          | Therapiebeginn<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten          | Tod (Alter des<br>Patienten – Jahre) | Leber-<br>transplantation<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Quelle(n)       |
|--|-------------------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| 51   | Ya<br>(k.A.)                        | Gelbsucht, neonataler<br>Gallestau   | Gen-<br>Sequenzierung                      | k.A.                          | 0,25                                  | CA                        | k.A.   | -                      | -                                    | -   | [57]            |
| <b>Fälle mit <math>\Delta 4</math>-3-Oxosteroid-5<math>\beta</math>-Reduktase-Mangel</b> |                                     |  |  |                               |                                       |                           |  |                        |                                      |   |                 |
| 1  | J1<br>(1997)                        | heller Stuhl, dunkler Urin,<br>Gerinnungsstörung,<br>Entwicklungsverzögerung,<br>Rachitis, cholestatische<br>Gelbsucht | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung <sup>8</sup> | 0,7                           | 0,08                                  | UDCA<br>→ CA              | 0,7  | -                      | -                                    | -   | [6, 7, 30]      |
| 2  | J2<br>(1997)                        | cholestatische Gelbsucht   | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung <sup>8</sup> | 0,7                           | 0,08                                  | UDCA<br>→ CA              | 0,7  | -                      | -                                    | -   | [6, 7, 30]      |
| 3  | BH<br>(k.A.)                        | Gelbsucht, dunkler Urin,<br>gelber Stuhl   | LSIMS                                      | 0,17                          | 0                                     | CDCA<br>+ CA              | 0,17   | 2003: 2,8<br>Jahre alt | -                                    | im Alter<br>zwischen 8<br>Monaten<br>und 2,8<br>Jahren        | [31]            |
| 4  | MS <sup>2</sup><br>(k.A.)           | Fettstühle,<br>Entwicklungsverzögerung,<br>Rachitis  | LSIMS                                      | 0,6                           | 0,08                                  | UDCA<br>→<br>CDCA<br>+ CA | 0,6  | 2008: 13<br>Jahre alt  | -                                    | -   | [31, 32,<br>34] |
| 5  | Patient<br>2<br>(k.A.) <sup>9</sup> | Hypoglykämie, schwerer,<br>lebensbedrohlicher<br>Durchfall mit wässrigen<br>gelben Stühlen                             | Gen-<br>Sequenzierung                      | k.A.                          | 0                                     | -                         | -  | -                      | 0,8                                  | -   | [33]            |
| 6  | Patient<br>3                        | Gelbsucht  | FAB-MS, Gen-<br>Sequenzierung              | 0,1                           | 0                                     | CA                        | 0,1  | 2013: 12<br>Monate alt | -                                    | -   | [33]            |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr. | Patient<br>(Geburtsjahr)* | Symptomatik  | Diagnose-<br>sicherung       | Alter bei Diagnose<br>(Jahre) | Manifestationsalter<br>Monate (Jahre) | Art der Therapie       | Therapiebeginn<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten                              | Tod (Alter des<br>Patienten – Jahre) | Leber-<br>transplantation<br>(Alter des<br>Patienten – Jahre) | Quelle(n)      |
|-----|---------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------------|---|----------------|
|     | (k.A.) <sup>9</sup>       |  |                              |                               |                                       |                        |  |  |                                      |   |                |
| 7   | RM<br>(k.A.)              | (neonatale) Gelbsucht,<br>heller Stuhl, dunkler Urin                 | ESI-MS/MS                    | 0,12                          | 0                                     | UDCA<br>→<br>CDCA      | 0,12   | -  | 0,4                                  | 0,4   | [31]           |
| 8   | 2a/SGa<br>(k.A.)          | Gelbsucht, heller Stuhl,<br>dunkler Urin,<br>Entwicklungsverzögerung | FAB-/GC-MS                   | k.A.                          | 0                                     | UDCA<br>+ CA           | 0,08   | 1999: 10<br>Jahre alt                      | -                                    | -   | [35-37,<br>62] |
| 9   | 2b/JGa<br>(k.A.)          | Gelbsucht, heller Stuhl,<br>dunkler Urin,<br>Entwicklungsverzögerung | FAB-/GC-MS                   | k.A.                          | 0                                     | UDCA<br>+ CA           | 0,08   | -  | -                                    | -   | [35-37,<br>62] |
| 10  | 1/Sib of<br>SG/JG         | neonatale Hepatitis  | k.A.                         | k.A.                          | 0                                     | -                      | -  | -  | 0,3                                  | -   | [35-37]        |
| 11  | 3/Sib of<br>SG/JG         | Gelbsucht, heller Stuhl,<br>dunkler Urin                             | k.A.                         | k.A.                          | 0                                     | UDCA<br>+ CA           | 0,02   | 1999: 7 Jahre<br>alt                       | -                                    | -   | [35-37,<br>62] |
| 12  | Patient<br>5 (k.A.)       | Gelbsucht (stark ikterisch),<br>heller Stuhl, dunkler Urin           | Gen-<br>Sequenzierung        | 0,7                           | 0,08                                  | UDCA                   | 0,2  | 2008: Patient<br>gesund ohne<br>Behandlung | -                                    | -   | [38]           |
| 13  | Patient<br>6 (k.A.)       | progressive Gelbsucht,<br>hellgelber Stuhl                           | Gen-<br>Sequenzierung        | 0,17                          | 0,2                                   | CDCA                   | 0,17   | -  | -                                    | 2008:<br>Vorbereitung<br>LTX                                  | [38]           |
| 14  | Seki1<br>(k.A.)           | Gelbsucht  | GC-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 0,25                          | 0                                     | UDCA                   | -  | 2013: 3 Jahre<br>alt                       | -                                    | -   | [53]           |
| 15  | Seki2<br>(k.A.)           | progressive Gelbsucht,<br>Lebervergrößerung,<br>grauer Stuhl         | GC-MS, Gen-<br>Sequenzierung | 0,75                          | 0,3                                   | UDCA<br>→<br>UDCA<br>+ | 0,7  | 2013: 2 Jahre<br>alt                       | -                                    | -   | [53]           |

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cholsäure**

| Nr. | Patient (Geburtsjahr)* | Symptomatik   | Diagnosesicherung         | Alter bei Diagnose (Jahre) | Manifestationsalter Monate (Jahre) | Art der Therapie  | Therapiebeginn (Alter des Patienten – Jahre) | Verlaufsdaten       | Tod (Alter des Patienten – Jahre) | Lebertransplantation (Alter des Patienten – Jahre) | Quelle(n) |
|-----|------------------------|---|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------|--|---------------------|-----------------------------------|--|-----------|
|     |                        |   |                           |                            |                                    | CDCA<br>→<br>CDCA |  |                     |                                   |  |           |
| 16  | Zhao1 (k.A.)           | progressive Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz, weißer Stuhl | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 0,9                        | 0                                  | UDCA              | 0,9  | 2012: 32 Monate alt | -                                 | -  | [58]      |
| 17  | Zhao2 (k.A.)           | leichte Gelbsucht   | FAB-MS, Gen-Sequenzierung | 0,25                       | 0                                  | UDCA<br>→<br>CDCA | 0,25   | 2012: 13 Monate alt | -                                 | -  | [58]      |

\* Bezeichnung der Fälle entspricht der im Dossier/EPAR oder der Originalquelle (Geburtsjahr im Dossier/EPAR nicht angegeben)

<sup>1</sup> Diagnosesicherung retrospektiv

<sup>2</sup> Patient MS beendete die Medikation im Alter von 10 Jahren

<sup>3</sup> Schätzung: Angabe in der Publikation lautet „early teens“

<sup>4</sup> Schätzung: Angaben in den Publikationen lauten „as a child“ bzw. „infancy (not specified)“

<sup>5</sup> Schätzung: Angabe in der Publikation lautet „first year of life (not specified)“

<sup>6</sup> oder 2,75 Jahre (laut [60])

<sup>7</sup> laut Gonzales 2006 [6] „one healthy brother“

<sup>8</sup> in 2004 berichtet [30]

<sup>9</sup> Fälle nur vom pU, nicht im EPAR berichtet

## **Therapie mit primären Gallensäuren**

Von den 68 beschriebenen Patientinnen und Patienten wurden 14 nicht mit primären Gallensäuren behandelt. Diese können somit zur Beschreibung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung herangezogen werden. Für zwei Betroffene gibt es keine Angaben zur Therapie.

Von den restlichen 52 Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit primären Gallensäuren erhielten, bekamen 28 Patienten Cholsäure (54 Prozent). Von diesen erhielten sieben Patientinnen/Patienten eine Cholsäuremonotherapie in der Erstlinie (25 Prozent). 13 Fälle wurden im Vorfeld mit UDCA behandelt und dann auf Cholsäuremonotherapie umgestellt (46 Prozent). Ein Fall (AB) wurde nach CDCA-Monotherapie auf eine Kombination aus CDCA und Cholsäure umgestellt. Gründe für die Änderung der Intervention sind für keinen dieser Fälle berichtet. Zwei weitere Fälle bekamen eine Kombination aus CDCA und Cholsäure nachdem eine UDCA-Monotherapie nicht die gewünschten Erfolge bei klinischen Zeichen (MS) und Laborwerten (Kob) erzielte. Bei drei weiteren Fällen wurde Cholsäure in Kombination mit UDCA als Erstlinientherapie angewendet (11 Prozent). Als Gründe für die Auswahl dieser Kombination nennt der Autor die Unterdrückung der endogenen Gallensäuresynthese durch die Cholsäure und die Verhinderung der weiteren Akkumulation hepatotoxischer Gallensäuren. Zudem ist UDCA ein potentes, gallenwirksames Arzneimittel mit positiven Effekten auf die Leberfunktion [35]. In einem Fall (BH) wurde Cholsäure in Kombination mit CDCA in erster Linie verwendet. Ein Fall (Wi) bekam eine Kombination aus allen drei Gallensäurepräparaten.

In den verbleibenden 24 Fallbeschreibungen kamen CDCA und/oder UDCA in der ersten und zweiten Therapielinie zum Einsatz.

## **Endpunkte bei natürlichem Verlauf der Erkrankung (ohne Therapie)**

### Gesamtüberleben

Zwölf Fallberichte von  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel und zwei Fallberichte von  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel mit Krankheitsverläufen ohne Therapie liegen vor. Davon verstarben 13 Erkrankte im Alter zwischen 0,3 und 24 Jahren. Für die meisten Fälle ist das Vorliegen eines Leberversagens/einer Leberzirrhose als Todesursache dokumentiert. Für vier Fallbeschreibungen liegen keine Leberbefunde vor.

Fall III.5 wird als selbstgeheilt beschrieben.

### Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

In den Falldokumentationen des EPAR und eigener Recherche werden keine patientenrelevanten Endpunkte, sondern klinische Endpunkte wie Gelbsucht, heller Stuhl, dunkler Urin und Fettstühle berichtet.

Das Manifestationsalter liegt bei allen Fällen mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel zwischen 0 und 14 Jahren. In der Zeit wurde von wahrgenommener Lebervergrößerung (20/51), Rachitis (10/51), Milzvergrößerung (7/51), Gerinnungsstörungen (7/51) und Entwicklungsverzögerungen (3/51) berichtet.

Das Manifestationsalter liegt bei allen Fällen mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel zwischen 0 und 0,3 Jahren. In der Zeit wurde von wahrgenommenen Entwicklungsverzögerungen (2/17) und Rachitis (2/17) berichtet.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität bei natürlichem Verlauf der Erkrankung liegen nicht vor.

### **Endpunkte zur Wirksamkeit unter Therapie**

#### Gesamtüberleben

Nach Beginn einer Mono- oder Kombinationstherapie aus Gallensäuren bei 52 Fällen ist ein Todesfall (RM) berichtet (siehe Endpunkt Lebertransplantation). Zuvor wurden im Laufe von zwei Monaten Therapieversuche mit UDCA und später CDCA unternommen. In der Publikation zum Fall heißt es: „Einen Tag nach der Transplantation entwickelte die Patientin schwere zerebrale Ödeme mit Fehlen sämtlicher Reflexe. Einen Tag später ist sie verstorben. ... Die Behandlung mit Gallensäuren wurde erst begonnen als die Lebererkrankung schon recht fortgeschritten war.“

#### Leberzirrhose mit Notwendigkeit der Lebertransplantation

Fünf Fälle ( $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel = 2,  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel = 3) sind bekannt, die einer Lebertransplantation bedurften. Davon verstarb ein Kind an den Folgen des Eingriffes (siehe Abschnitt „Gesamtüberleben“). In allen Fällen wurden zuvor Therapieversuche mit Gallensäurepräparaten (UDCA und CDCA, CDCA und CA) unternommen.

Im EPAR wird berichtet, dass Verlaufsdaten zur Leberhistologie unter Gallensäuretherapie nur von 15 Fällen vorliegen [6, 7, 15, 24]. Fünf davon wurden mit Cholsäure in Kombination mit anderen Gallensäuren und zehn mit Cholsäuremonotherapie behandelt. Bei allen zeigte sich eine Verbesserung der Leberschäden. Bei neun Patientinnen/Patienten blieb eine leichte Fibrose bestehen.

Aus der eigenen Recherche konnten für zwei Fälle Befundberichte von Leberuntersuchungen gefunden werden [53]. Hier wurden im Verlauf der Studien keine Anzeichen der Leberzirrhose wie Milzvergrößerung oder sichtbare Venen unter der Bauchhaut beobachtet.

#### Weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

In den Ausführungen des Dossiers und der Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde gibt es keine Beschreibungen zur Veränderung patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte unter Cholsäuretherapie. Im EPAR wird beschrieben, dass die Störungen durch Vitamin-Malabsorption mit parenteraler oder oraler Gabe von Vitaminen behandelt wurden. Über den Anstieg der Vitaminwerte A, E und K im Serum bei einigen Fällen unter Cholsäuretherapie wird berichtet.

Aus der Literatur zu Fallserien lassen sich folgende Aussagen zusammenfassen: In einer der beobachteten Serien (n = 16) lag das mittlere Körpergewicht nach 5 Jahren Cholsäuretherapie bei + 1,1 SD im Vergleich zu + 0,44 SD und die mittlere Körpergröße bei



+ 0,88 SD im Vergleich zu + 0,23 SD jeweils vor Therapiebeginn. Keine Patientin/kein Patient hatte ein Körpergewicht oder eine Körpergröße unter - 1 SD. Der Autor beschreibt jedoch nicht, an welcher Referenzkörpergröße aus welcher Referenzpopulation sich seine Bewertung orientiert. Drei der zwölf Patientinnen/Patienten hatten nach fünfjähriger Therapie eine Lebervergrößerung [6].

Weiterhin wird berichtet, dass Milzvergrößerungen nach einigen Monaten oder Jahren zurückgingen und Lebervergrößerungen etwas langsamer als Milzvergrößerungen zurückgingen [7]. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 12 Jahren waren die klinischen Befunde der meisten Kinder unauffällig. Nur noch ein Kind hatte eine geringfügige Lebervergrößerung. Verminderte Sehnenreflexe waren noch bei vier Kindern festzustellen. Die sexuelle Entwicklung verlief normal.

Aus der Beobachtung der zweiten Serie wird berichtet (n = 12), dass unter Cholsäuremonotherapie Leber- und Milzvergrößerungen abnahmen. Körpergröße und -gewicht nahmen zu (im Mittel von + 0,5 SD) [23]. Auch hier gibt es keine Angaben zu Referenzkörpergröße oder -gewicht.

In den Publikationen zu einzelnen Fällen wird von Appetitzunahme [8, 12, 20, 21], Aktivitätszunahme [12, 20, 21], Verringerung von Juckreiz [8, 12, 18, 37], Zunahme von Körpergröße [12, 34] und -gewicht [12, 34, 37], Abnahme der Blutungsneigung [17], Verbesserung von Muskelkraft und Gangbild [46] sowie Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens [15] berichtet. Unverändert blieben bereits deformierte Gelenke [12] und Zahnkaries [12].

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität bei Verlauf der Erkrankung unter Cholsäuretherapie liegen nicht vor.

### **3.4.1. Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten**

Unter den berichteten Endpunkten sind das Gesamtüberleben und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation wegen Leberzirrhose als patientenrelevant einzustufen. Zum Endpunkt Gesamtüberleben gibt es im Dossier eine Überlebenszeitanalyse zum Vergleich von Fällen mit Cholsäuretherapie mit Fällen ohne Cholsäuretherapie. Aufgrund der Unklarheiten im methodischen Vorgehen ist die Interpretation der Ergebnisse dieser Analyse schwierig. Der überwiegenden Anzahl von Fallberichten ist zu entnehmen, dass die Erkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tod durch Leberversagen führen. Die berichteten Überlebenszeiten ohne Therapie liegen für alle publizierten Fälle mit 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta$ <sub>5</sub>-C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel zwischen 0,3 und 32 Jahren, dagegen für die Auswahl der Fälle, die im Dossier aufgeführt sind, bis maximal 11 Jahre. Anhand dieser Unterschiede in der Lebenserwartung ergibt sich eine hohe Heterogenität in den Angaben zum natürlichen Verlauf der Erkrankung. Bei Fällen von  $\Delta$ <sub>4</sub>-3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel wurden Überlebenszeiten ohne Therapie von 0,1 bis 0,8 Jahren berichtet. Mit Hilfe der Cholsäuretherapie scheint ein deutlich längeres Überleben möglich (siehe Tabelle 9).

Allerdings fehlt aufgrund der Fallserien eine direkte Kontrollgruppe, um eine valide und quantifizierbare Einschätzung des Therapieeffekts zu ermöglichen.

*Tabelle 9: Gesamtüberleben*

|   | <b>Dossier<br/>(n = 26<sup>1</sup>)</b> | <b>EPAR<br/>(n = 54<sup>1</sup>)</b> | <b>Eigene<br/>Recherche<br/>(n = 12<sup>2</sup>)</b> | <b>Gesamtzahl<br/>der Fälle<br/>(n = 68<sup>3</sup>)</b> |
|---|---|--------------------------------------|--|--|
| <b>Mortalität</b>   |   |                                      |  |  |
| Gesamtüberleben (ohne Behandlung)   | 0 % (6 von 6)                           | 0 % (8 von 8)                        | 20 % (1 von 5)                                       | 7 % (1 von 14)   |
| Gesamtüberleben (mit Behandlung)  | 100 % (20 von 20)                       | 98 % (44 von 45)                     | 100 % (7 von 7)                                      | 98 % (51 von 52)   |
| <sup>1</sup> 2 Fälle des Dossiers sind nicht im EPAR enthalten.<br><sup>2</sup> Nur Fälle aufgelistet, die im EPAR bzw. Dossier noch nicht beschrieben wurden.<br><sup>3</sup> Summe der Fälle aus EPAR, eigener Recherche und den 2 zusätzlichen Fällen des Dossiers die nicht im EPAR enthalten sind. |   |                                      |  |  |

Daten zum Endpunkt Leberzirrhose werden weder im Dossier noch im EPAR direkt adressiert. Im EPAR gibt es indirekte Hinweise, da Leberbiopsiebefunde bei der Bewertung berücksichtigt wurden. Bei den Fällen mit Dokumentation von Leberbiopsiebefunden unter Therapie wurde ein Rückgang der Leberschäden berichtet. Weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte werden nur in Einzelfällen berichtet und nicht systematisch untersucht. Diese Beschreibungen stellen keine verwertbare Datengrundlage dar. Zur Lebensqualität liegen weder im Dossier noch in den Unterlagen der EMA Ergebnisse vor.

### **Dramatischer Effekt**

Es gibt in der medizinischen Versorgung bestimmte Maßnahmen, deren Effekte so groß („dramatisch“) sind, dass der Nutzen gegebenenfalls auch ohne randomisierte kontrollierte Studien festgestellt werden kann. Stellvertretende Beispiele sind die Insulingabe bei Diabetes, Äther zur Narkose oder die Defibrillation bei Kammerflimmern.

In der Literatur wird als wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt – falls keine Evidenz aus vergleichenden Studien vorliegt – eine gut dokumentierte Fallserie mit ausreichend sicherer Dokumentation sowohl der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten und wie auch des Krankheitsverlaufs genannt. Entsprechend der Verlaufsform der Erkrankungen (stabil, progressiv, spontanheilend, episodisch, vorhersehbares Ereignis wie Schlaganfall) können Prognosen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (ohne Therapie) mit unterschiedlich hoher Sicherheit abgegeben werden. Bei der Schätzung zum Verlauf der Erkrankung mit Therapie werden mögliche Behandlungsoptionen und Schäden von Behandlungsmaßnahmen berücksichtigt [63].

Für die Einschätzung eines ausreichend großen Effektes empfehlen Glasziou et al. zwei Regeln:

- (a) Der beobachtete Effekt im Vergleich der Gruppen mit und ohne Therapie ist auf dem Niveau von 1 Prozent signifikant.
- (b) Als relatives Risiko ausgedrückt übersteigt der Effekt den Wert 10 (je nach Fallkonstellation auch den Wert von 5).

Weitere Kriterien, die in der Regel zur Bewertung der Robustheit von Behandlungseffekten berücksichtigt werden, sind [64]:

- der zeitliche Zusammenhang (Effekt tritt nach Behandlung auf)
- die Relationsstärke (Korrelation oder relatives Risiko)
- die Plausibilität (basierend auf dem derzeitigen Stand des Wissens über die Erkrankung)
- die Konsistenz (unter unterschiedlichen Bedingungen) und Kohärenz (mit dem Wissen zu ähnlichen Behandlungsmöglichkeiten) der Ergebnisse
- die Dosis-Wirkungs-Beziehung und
- die Genauigkeit (Behandlung ist Ursache für den Effekt und wenig mehr).

Um die Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines dramatischen Effektes zu prüfen, war aus methodischer Sicht zuerst die Bewertung von Vollständigkeit und Qualität der vorliegenden Datengrundlage notwendig (siehe Abschnitt 3.1. dieser Dossierbewertung).

Bereits im Abgleich zwischen Dossier und EPAR zeigen sich Diskrepanzen. Die zusätzlich gefundenen Fälle aus eigener Recherche bestätigen, dass die im Dossier verwendeten Daten nur einen Teil der von der Erkrankung betroffenen Fälle einschließen und die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nur auf einem geringen Anteil von Patienten mit den Erkrankungen beruhen. Aus der Literatur gibt es keine Hinweise auf Unterschiede der beiden Störungen hinsichtlich der Inzidenz, des Krankheitsverlaufs oder beim Therapieansprechen zwischen verschiedenen Ethnien oder Regionen. Die Einschränkung der Dokumentation auf europäische Fälle für die Bewertung des Nutzens der Behandlung mit Cholsäure ist daher nicht nachvollziehbar. Insgesamt ist aufgrund der eingeschränkten Auswahl der im Dossier eingeschlossenen Fälle eine valide Bewertung der Effekte erschwert. Auch nach den eigenen Recherchen des G-BA ist es infolge der Seltenheit der Erkrankung und der aufwändigen Diagnostik nicht auszuschließen, dass es weitere Fälle gibt, die wegen eines leichten oder subklinischen Verlaufs nicht erfasst werden. Im EPAR wurde von zwei Fällen mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel berichtet, die bis zum Alter von 23 und 26 Jahren ohne Therapie überlebt haben [9,14]. Aus der eigenen Recherche konnten zwei weitere Fälle mit diesem Defekt identifiziert werden, die bis zum Alter von 24 und 32 Jahren ohne Therapie überlebten [49]. Für den älteren dieser Fälle geht die Autorengruppe des Fallberichtes von einer Selbstheilung aus („self-limited liver disorder in childhood that resolved at age 9 years“). Im Dossier gibt es einen Fallbericht mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel (MS), demzufolge die Therapie nach 10 Jahren auf Patientenwunsch hin beendet wurde. Auch drei Jahre nach Absetzen der Gallensäure Therapie aus einer Kombination aus CDCA und CA ist die Patientin gesund. Für alle diese Fälle sind die Diagnosen durch genetische Analysen gesichert. Somit kann der natürliche Verlauf bzw. die natürliche Variation dieser Erkrankung letztendlich als nicht sicher bekannt angesehen werden.

Von der Möglichkeit der Berechnung eines Effektschätzers zur Operationalisierung und Beurteilung eines dramatischen Effektes wird für diese Dossierbewertung abgesehen. Mit den zur Verfügung stehenden Daten ist aufgrund deren Unsicherheiten keine sinnvolle Berechnung eines hinreichend validen Effektschätzers möglich.

Trotz des hohen Verzerrungspotentials und der Unsicherheiten der dem Dossier zugrunde liegenden Daten und Analysen zeigen sich die positiven Effekte durch die Anwendung von Cholsäure bei den Betroffenen konsistent unter den unterschiedlichen Bedingungen der verschiedenen Fallbeschreibungen. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Erfahrungen zu anderen Gallensäurepräparaten (UDCA, CDCA). Anhand der vorliegenden Daten scheint ein großer Effekt unter Therapie mit Cholsäure vorzuliegen. Aufgrund der heterogenen Angaben zum natürlichen Verlauf kann jedoch nicht hinreichend sicher von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar wäre.

### **3.4.2. Unerwünschte Ereignisse**

Die Nutzendimension Sicherheit wurde im Rahmen der Falldokumentationen im Dossier nicht erhoben.

Der pU gibt im Dossier an, dass Informationen zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation von Cholsäure entnommen werden können. Zudem argumentiert der pU, dass bei Studien mit gesunden Probanden keine schweren unerwünschten Ereignisse festgestellt wurden.

In der Fachinformation gibt es folgende Hinweise:

„Unter der Behandlung mit Cholsäure wurde die Entwicklung von Pruritus und/oder Diarrhoe beobachtet. Diese Nebenwirkungen klangen nach einer Dosissenkung wieder ab und lassen auf eine Überdosierung schließen. Patienten, bei denen es zu Pruritus und/oder persistierender Diarrhoe kommt, sind mittels Messung der Gallensäurewerte im Serum und/oder Urin auf eine mögliche Überdosierung zu untersuchen.“ Und weiter: „Unerwünschte Wirkungen ohne Angabe der Häufigkeit: Diarrhoe, Transaminasen erhöht, Gallensteine (nach Langzeittherapie), Pruritus.“

Im EPAR erfolgen differenzierte Ausführungen zu unerwünschten Ereignissen. Hier wurden die Daten aus den eingereichten Fallberichten und auch Daten aus der Anwendung bei gesunden Personen sowie Patienten mit anderen Leber-Galle-Störungen (n = 253) ausgewertet. Als Ergebnis der Literatursichtung können im EPAR keine Raten angegeben werden, da entweder keine unerwünschten Ereignisse auftraten oder die Beobachtungszeit nicht angegeben war.

Folgende Beschreibung von unerwünschten Ereignissen gibt es in den Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde (folgende fünf Absätze):

„Bei 15 Patientinnen/Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel (n = 13) und  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel (n = 2) [7] wurden während einer

kumulativen Therapiedauer von mehr als 180 Patientenjahren keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Vier Kinder mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel hatten Zeichen akuter und chronischer Cholsäureüberdosierung: vorübergehender Anstieg von Gallensäuregehalten im Serum, GGT und Transaminasen.

In einer weiteren beobachteten Population ( $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel = 10,  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel = 2) [23] entwickelte ein Patient mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel unter mindestens fünfjähriger Cholsäuretherapie Gallensteine, die eine Cholezystektomie erforderlich machten. Dieses Ereignis wurde nicht als unerwünschtes Ereignis unter der Therapie wahrgenommen. Zudem wurden Fälle von Übelkeit und Erbrechen dokumentiert. Auch diese wurden nicht im Zusammenhang mit der Therapie diskutiert.

Im ersten Bericht von Zwilligen die wegen  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel mit Chenodeoxycholsäure (100 mg/Tag) und Cholsäure (100 mg/Tag) behandelt wurden traten unter der Therapie schwächende Durchfälle auf [21]. Nachdem die Chenodeoxycholsäure durch Ursodeoxycholsäure ersetzt wurde, verschwanden die Durchfälle. Daraus lässt sich ein möglicher Zusammenhang von Durchfällen als Nebenwirkung mit Chenodeoxycholsäure allein oder im Zusammenhang mit Cholsäure vermuten.

In fünf Studien wurden 48 Patienten ohne Gallensäuresynthesedefekt zwischen einem und sechs Monaten mit Cholsäure behandelt. Bei keinem Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. In einer Studie mit sechs Patientinnen/Patienten mit primärer biliärer Zirrhose traten im Rahmen ihrer Erkrankung zu Beginn der Therapie erhöhte Leberfunktionswerte auf (AST, ALT, GGT, AP, GLDH). Nach der ersten Besserung verschlechterten sich die Leberfunktionswerte nach 6 bis 8 Wochen Cholsäuretherapie und die Veränderungen korrelierten ( $r = 0,92$ ) mit der Zunahme von Alpha-Dihydroxy-Gallensäuren (Chenodeoxycholsäure und Deoxycholsäure) im Serum.

Von Todesfällen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Cholsäuretherapie bei Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel wurde in der identifizierten Literatur bisher nicht berichtet.“

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Cholsäure ist von einem erfahrenen Hepatologen bzw. bei Kindern und Jugendlichen von einem pädiatrischen Hepatologen einzuleiten und zu überwachen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die europäische Arzneimittelagentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm für verschreibende Ärzte, um Schulungsmaterial über Diagnose und Behandlung bereitzustellen und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung zu informieren. In diesem Schulungsprogramm sollen folgende Schlüsselemente enthalten sein: Verordnung einer supratherapeutischen Dosis (MedDRA-Terminus: Arzneimitteltoxizität) und Risiko von Gallensteinen.

Die Behandlung mit Cholsäure ist abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamtgallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Der Wirkstoff von Orphacol<sup>®</sup> ist Cholsäure. Cholsäure ist eine primäre Gallensäure und wird in der menschlichen Leber aus Cholesterin gebildet. Nach Konjugation mit Taurin oder Glycin wird Cholsäure in die Galle ausgeschieden und dient der intestinalen Resorption von Nahrungsfetten und fettlöslichen Vitaminen. Weiterhin dient Cholsäure der Ausscheidung von Cholesterin und unterstützt den Wasser- und Elektrolyttransport im Darm.

Cholsäure wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von einem Monat angewendet, bei denen eine angeborene Synthesestörung der primären Gallensäuren vorliegt. Den Betroffenen fehlt aufgrund jeweils spezifischer Gendefekte ein Enzym zur Gallensäuresynthese, entweder  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase oder  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase.

Wenn die primären Gallensäuren fehlen, bildet der Körper stattdessen anormale Gallensäuren, die die Leber schädigen und so zu einem lebensbedrohenden Leberversagen führen können. In Europa liegt die Prävalenz von angeborenen Störungen der Synthese von primären Gallensäuren bei ungefähr 0,6 pro 100 000. Am 18. Dezember 2002 wurde Cholsäure zur Behandlung von angeborenen Störungen der Synthese von primären Gallensäuren als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-drug-designation“) ausgewiesen [65].

Die Nutzenbewertung von Cholsäure basiert nicht auf einer eigenen klinischen Studie des pU, sondern auf Daten aus der wissenschaftlichen Literatur. Der pU legte im Dossier Daten von 26 europäischen Patientinnen und Patienten mit angeborenen Fehlern bei der Synthese primärer Gallensäuren vor, die der wissenschaftlichen Literatur entnommen waren (20 Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel und sechs Patienten mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel). Das Behandlungsergebnis von 20 Fällen, die Cholsäure erhielten (15 mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel und fünf mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel), wurde mit dem natürlichen Verlauf von sechs Fällen verglichen, die keine Gallensäuren erhielten (fünf mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta_5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel und einer mit  $\Delta_4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase-Mangel). Von den Behandelten wurde der größte Teil (65 Prozent) von einer UDCA-Monotherapie auf eine Cholsäuremonotherapie umgestellt. Gründe für die Umstellung und Zeitpunkte sowie die Dauer der ersten Therapielinien sind nicht systematisch dokumentiert. Drei Fälle erhalten Cholsäure in Kombination mit CDCA.

Im Abgleich der berücksichtigten Quellen zwischen Dossier und EPAR zeigten sich Diskrepanzen. Die zusätzlich gefundenen Fälle aus eigener Recherche bestätigen, dass die im Dossier verwendeten Daten nur einen Teil der von der Erkrankung betroffenen Fälle einschließen. Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens beruhen daher nur auf einem geringen Anteil von Patienten mit den Erkrankungen. Aus der Literatur gibt es keine Hinweise auf Inzidenzunterschiede der beiden Störungen zwischen verschiedenen Ethnien. Die Einschränkung auf europäische Fälle für die Nutzenbewertung ist nicht nachvollziehbar. Insgesamt ist aufgrund der eingeschränkten Auswahl der im Dossier eingeschlossenen Fälle und des hohen Verzerrungspotentials eine sichere Bewertung der Effekte erschwert.

Unter den verschiedenen Bedingungen der unterschiedlichen Fallbeschreibungen zeigen sich nach Anwendung von Cholsäure, trotz des hohen Verzerrungspotentials und der Unsicherheiten der dem Dossier zugrunde liegenden Daten und Analysen, konsistent positive und deutliche Effekte hinsichtlich der Mortalität. Auch anhand der zusätzlichen Daten aus EPAR und eigener Recherche könnte ein großer Effekt unter Therapie mit Cholsäure vorliegen. Aufgrund der unklaren und heterogenen Angaben zum natürlichen Verlauf kann jedoch nicht hinreichend sicher von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar wäre.

Der pU hat im Dossier zur Nutzenbewertung keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. Berichte dazu stammen aus dem EPAR. Eine Therapie mit Cholsäure ist bei angemessener Dosierung scheinbar wenig toxisch. Eine sichere Bewertung der Risiken ist aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich.

Die Daten der, aus unterschiedlichen Recherchen und Berichten, identifizierten Fälle werden in der folgenden Tabelle 10 deskriptiv zusammengefasst. Für alle dargestellten Nutzenendpunkte wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse ausgegangen. Außerdem ist bei den Ergebnissen anhand der ausgewerteten Fälle ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Nebenwirkungen werden beschrieben. Daten zu Häufigkeiten liegen nicht vor.

*Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse*

|   | <b>Dossier<br/>(n = 26<sup>1</sup>)</b>  | <b>EPAR<br/>(n = 54<sup>1</sup>)</b> | <b>Eigene<br/>Recherche<br/>(n = 12<sup>2</sup>)</b> | <b>Gesamtzahl<br/>der Fälle<br/>(n = 68<sup>3</sup>)</b> |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| <b>Mortalität</b>   |  |                                      |  |  |
| Gesamtüberleben (ohne Behandlung)                               | 0 % (6 von 6)                            | 0 % (8 von 8)                        | 20 % (1 von 5)                                       | 7 % (1 von 14)   |
| Gesamtüberleben (mit Behandlung)                                | 100 % (20 von 20)                        | 98 % (44 von 45)                     | 100 % (7 von 7)                                      | 98 % (51 von 52)   |
| <b>Morbidität</b>   |  |                                      |  |  |
| <b>Leberzirrhose mit Notwendigkeit der Lebertransplantation</b> |  |                                      |  |  |
| ohne Behandlung   | 100 %<br>(6 von 6)                       | 100 %<br>(9 von 9) <sup>1</sup>      | 60 %<br>(3 von 5) <sup>1</sup>                       | 86 %<br>(12 von 14) <sup>4</sup>                         |
| mit Behandlung  | 5 %<br>(1 von 20)                        | 11 %<br>(5 von 45)                   | 0 %<br>(0 von 7)                                     | 10 %<br>(5 von 52)                                       |
| <b>Gedeihstörungen (gemessen an Körpergröße, -gewicht)</b>      |  |                                      |  |  |
| ohne Behandlung   | vereinzelte anekdotischen Beschreibungen |                                      |  |  |
| mit Behandlung  |  |                                      |  |  |



|   | <b>Dossier<br/>(n = 26<sup>1</sup>)</b>  | <b>EPAR<br/>(n = 54<sup>1</sup>)</b> | <b>Eigene<br/>Recherche<br/>(n = 12<sup>2</sup>)</b> | <b>Gesamtzahl<br/>der Fälle<br/>(n = 68<sup>3</sup>)</b> |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| Funktionsfähigkeit und/oder Lebensqualität einschränkende klinische Zeichen der Lebererkrankung (Juckreiz, Durchfälle, Appetitverlust, Gerinnungsstörungen, Rachitis)   |  |                                      |  |  |
| ohne Behandlung   | vereinzelte anekdotischen Beschreibungen |                                      |  |  |
| mit Behandlung  |  |                                      |  |  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |                                      |  |  |
| Daten zum Endpunkt wurden nicht erhoben.  |  |                                      |  |  |
| <b>Berichtete Nebenwirkungen</b>  |  |                                      |  |  |
| UE  | n.e.                                     | Durchfälle <sup>5</sup>              | n.b.   | -  |
| SUE   | n.e.                                     | keine                                | n.b.   | -  |
| Abbruch aufgrund von UE   | n.e.                                     | keine <sup>6</sup>                   | n.b.   | -  |
| <sup>1</sup> 2 Fälle des Dossiers sind nicht im EPAR enthalten.<br><sup>2</sup> Nur Fälle aufgelistet, die im EPAR bzw. Dossier noch nicht beschrieben wurden.<br><sup>3</sup> Summe der Fälle aus EPAR, eigener Recherche und den 2 zusätzlichen Fällen des Dossiers, die nicht im EPAR enthalten sind.<br><sup>4</sup> Schätzungen ungenau (vier Fallbeschreibungen ohne Leberbefunde).<br><sup>5</sup> Ein Fall von Gallensteinbildung mit Notwendigkeit der Gallenblasenentfernung beschrieben.<br><sup>6</sup> Vereinzelt fehlende Therapieadhärenz ohne Angabe von Gründen beschrieben. |  |                                      |  |  |

## Referenzen

1. **Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ.** Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (8): 456-68.
2. **Orphanet Berichtsreihe.** Prävalenz seltener Krankheiten. Bibliographische Angaben, Alphabetische Liste der Krankheiten oder Krankheitsgruppen. Orphanet 2014; 1  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf), Zugriff am 01.07.2014.
3. **Orphanet.** Gallensäuresynthesedefekt [Online]. Orphanet 2011; [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=79168](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=79168), Zugriff am 01.07.2014.
4. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Assessment report: Orphacol, cholic acid. EMA/596651/2013, 14 April 2011. London (UK): European Medicines Agency (EMA) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001250/WC500150993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf), Zugriff am 01.07.2014.
5. **Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, Nazer H, Cresteil D, Heubi JE, Setchell KD, Russell DW.** 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* 2003; 88 (4): 1833-41.
6. **Gonzales E.** Inborn errors of bile acid synthesis: long-term effects of cholic acid therapy. Dissertation 2006;
7. **Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E.** Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1310-20.
8. **Clayton PT.** Inborn errors of bile acid metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14 (4): 478-96.
9. **Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjovall J, Bjorkhem I.** Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262 (2): 254-62.
10. **Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O.** A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125 (3): 379-84.
11. **Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, Setchell KD, Andersson S, Egestad B, Sjovall J.** 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* 1987; 79 (4): 1031-8.

12. **Ichimiya H, Nazer H, Gunasekaran T, Clayton P, Sjovall J.** Treatment of chronic liver disease caused by 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid. *Arch Dis Child* 1990; 65 (10): 1121-4.
13. **Ichimiya H, Egestad B, Nazer H, Baginski ES, Clayton PT, Sjovall J.** Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment. *J Lipid Res* 1991; 32 (5): 829-41.
14. **Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M, Okuda S, Okuda M, Tanaka T, Unno A, Nittono H, Takei H, Murai T, Yoshimura T, Kurosawa T.** 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42 (6): 685-8.
15. **Witzleben CL, Piccoli DA, Setchell K.** A new category of causes of intrahepatic cholestasis. *Pediatr Pathol* 1992; 12 (2): 269-74.
16. **Yamato Y, Kimura A, Murai T, Yoshimura T, Kurosawa T, Terazawa S, Takao A, Maeda K, Nakashima E, Yamashita Y, Kato H.** 3beta-hydroxy-delta5 -C27-steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (5): 516-9.
17. **Horslen SP, Lawson AM, Malone M, Clayton PT.** 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency; effect of chenodeoxycholic acid therapy on liver histology. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15 (1): 38-46.
18. **Akobeng AK, Clayton PT, Miller V, Super M, Thomas AG.** An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. *Arch Dis Child* 1999; 80 (5): 463-5.
19. **Vanderpas JB, Koopman BJ, Cadranel S, Vandenberg C, Rickaert F, Quenon M, Wolthers BG, Brauherz G, Vertongen F, Tondeur M.** Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6 (1): 33-41.
20. **Setchell KD, Flick R, Watkins JB, Piccoli DA.** Chronic hepatitis in a 10 year old due to an inborn error in bile acid synthesis - diagnosis and treatment with oral bile acid (Abstract). *Gastroenterology* 1990; 98 (5): 631.
21. **Setchell KD, Balistreri WF.** Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease. **In:** Bile acids as therapeutic agents. From basic science to clinical practice. G. Paumgartner, A. Stiehl and W. Gerok. Boston: Kluwer Academic 1991; 367-73.
22. **Riello L, D'Antiga L, Guido M, Alaggio R, Giordano G, Zancan L.** Titration of bile acid supplements in 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (6): 655-60.
23. **Potin S, Desroches M, et al.** Evaluation du traitement des déficits de synthèse des acides biliaires primaires par l'acide cholique et/ou l'acide ursodésoxycholique dans le cadre d'un essai clinique en pédiatrie. *Journal de Pharmacie Clinique* 2010; 20 193-6.

24. **Subramaniam P, Clayton P, et al.** Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism--3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (1): 61-6.
25. **Heubi JE, Setchell KD, Bove KE.** Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (3): 282-94.
26. **Setchell KD, Heubi JE.** Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 Suppl 1 S17-S22.
27. **Setchell KD.** Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease. *Bile Acid Biology and Its Therapeutic Implications: Proceedings of the Falk Symposium 141 (XVIII International Bile Acid Meeting)*. Held in Stockholm, Sweden, June 18-19 2004 G Paumgartner, D Keppler, U Leuschner and A Stiehl 2004; Springer: 3-16.
28. **Jacquemin E, Gerhardt MF, et al.** Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid-dehydrogenase/isomerase and delta-4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiencies. IN: *Biology of Bile Acids in Health and Disease*. G. P. van Berge Henegouwen, D. Keppler, U. Leuschner, G. Paumgartner and A. Stiehl. Dordrecht, Boston, London, 2000; Kluwer Academic Publishers 278-82.
29. **Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD.** Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7 (4): 315-34.
30. **Gonzales E, Cresteil D, Baussan C, Dabadie A, Gerhardt MF, Jacquemin E.** SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J Hepatol* 2004; 40 (4): 716-8.
31. **Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J, Duran M, Overmars H, Scambler PJ, Clayton PT.** Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut* 2003; 52 (10): 1494-9.
32. **Palermo M, Marazzi MG, Hughes BA, Stewart PM, Clayton PT, Shackleton CH.** Human Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism. *Steroids* 2008; 73 (4): 417-23.
33. **Morgan NV, Hartley JL, Setchell KD, Simpson MA, Brown R, Tee L, Kirkham S, Pasha S, Trembath RC, Maher ER, Gissen P, Kelly DA.** A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8 74.
34. **Clayton PT, Mills KA, Johnson AW, Barabino A, Marazzi MG.** Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut* 1996; 38 (4): 623-8.
35. **Balistreri WF.** Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism--clinical implications. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14 (4): 459-77.

36. **Daugherty CC, Setchell KD, Heubi JE, Balistreri WF.** 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). *Hepatology* 1993; 18 (5): 1096-101.
37. **Balistreri WF.** Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (1): 145-72, vii.
38. **Ueki I, Kimura A, Chen HL, Yorifuji T, Mori J, Itoh S, Maruyama K, Ishige T, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Kage M, Matsuishi T.** SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (5): 776-85.
39. **Balistreri WF.** Inborn errors of bile acid biosynthesis: Clinical and therapeutic aspects. IN: *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances*. A. F. Hofmann, G. Paumgartner and A. Stiehl. London: Kluwer Academic Publishers 1995; 333-53.
40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** IQWiG Methoden Version 4.1. Köln: IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf), Zugriff am 01.07.2014.
41. **Balistreri WF.** Inherited disorders of bile Acid transport or synthesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007; 3 (5): 343-5.
42. **Bjorkhem I.** Inborn errors of metabolism with consequences for bile acid biosynthesis. A minireview. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204 68-72.
43. **Bove KE.** Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. *Clin Liver Dis* 2000; 4 (4): 831-48.
44. **Chen M, Penning TM.** 5beta-Reduced steroids and human Delta(4)-3-ketosteroid 5beta-reductase (AKR1D1). *Steroids* 2014; 83 17-26.
45. **Clayton PT.** Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34 (3): 593-604.
46. **Haas D, Gan-Schreier H, Langhans CD, Rohrer T, Engelmann G, Heverin M, Russell DW, Clayton PT, Hoffmann GF, Okun JG.** Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (10): 1067-76.
47. **Hofmann AF, Hagey LR.** Bile Acid Chemistry, Biology, and Therapeutics During the Last 80 Years: Historical Aspects. *J Lipid Res* 2014;
48. **Mizuochi T, Kimura A, Ueki I, Takahashi T, Hashimoto T, Takao A, Seki Y, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Matsuishi T.** Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3beta-hydroxy-DELTA5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *Pediatr Res* 2010; 68 (3): 258-63.

49. **Molho-Pessach V, Rios JJ, Xing C, Setchell KD, Cohen JC, Hobbs HH.** Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology* 2012; 55 (4): 1139-45.
50. **Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J.** Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (7): 804-16.
51. **Poupon R, Poupon RE.** Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66 (1): 1-15.
52. **Russell DW.** The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72 137-74.
53. **Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T.** Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36 (3): 565-73.
54. **Setchell KD, Street JM.** Inborn errors of bile acid synthesis. *Semin Liver Dis* 1987; 7 (2): 85-99.
55. **Stellaard F, Wolthers BG.** [Inborn errors of bile acid metabolism]  
Inborn errors van het galzuurmetabolisme. *Tijdschr Kindergeneesk* 1993; 61 (4): 125-34.
56. **Stiehl A.** [Bile acids in liver diseases--current indications]  
Gallensäuren bei Lebererkrankungen--neue Indikationen. *Ther Umsch* 1995; 52 (10): 682-6.
57. **Yang TJ, Xie XB, Yao WL, Wang HJ, Yu H, Wang XH.** [Clinical features of a Chinese infant with inborn error of bile acid metabolism-3beta-hydroxy-Delta(5)-C27-steroid dehydrogenase deficiency and review of the literature]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2013; 51 (8): 625-9.
58. **Zhao J, Fang LJ, Setchell KD, Chen R, Li LT, Wang JS.** Primary 4-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: two cases in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (47): 7113-7.
59. **Gagnier JJ, Riley D, Altman DG, Moher D, Sox H, Kienle GS, Care Gruppe.** Die Case Reporting (CARE) Guideline. Entwicklung einer konsensbasierten Leitlinie für die Erstellung klinischer Fallberichte. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110 (37):
60. **Buchmann MS, Kvittingen EA, Nazer H, Gunasekaran T, Clayton PT, Sjøvall J, Bjorkhem I.** Lack of 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase in fibroblasts from a child with urinary excretion of 3 beta-hydroxy-delta 5-bile acids. A new inborn error of metabolism. *J Clin Invest* 1990; 86 (6): 2034-7.
61. **Terazawa S, Kimura A, Inoue T, Murai T, Kurosawa T, Takao A.** An infant with 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency presenting with typical neonatal hepatitis syndrome: the first Japanese case  
187. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40 (6): 638-40.

62. **Setchell KD, Suchy FJ.** Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. J Clin Invest 1988; 82 (65): 2148-57.
63. **Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P.** When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334 (7589): 349-51.
64. **HILL AB.** The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58 295-300.
65. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Public summary of opinion on orphan designation: Cholic acid for the treatment of inborn errors in primary bile acid synthesis . London (UK): European Medicines Agency (EMA) 2013;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006030.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006030.pdf), Zugriff am 01.07.2014.

## Anhang

### Recherche in Medline (PubMed) am 02.06.2014

|    | Suchfrage   |
|----|---|
| 29 | "Cholic Acid/administration and dosage"[Mesh] OR "Cholic Acid/biosynthesis"[Mesh] OR "Cholic Acid/deficiency"[Mesh] OR "Cholic Acid/metabolism"[Mesh]   |
| 30 | Cholalin[Title] OR Colalin[Title] OR (Cholalic acid)[Title] OR 3alpha[Title] OR 7alpha[Title] OR (12alpha-Trihydroxy-5beta-cholanic acid)[Title] OR Cholsaeure[Title]   |
| 31 | Oxidoreductases/deficiency OR Oxidoreductases/genetics  |
| 32 | "bile acids and salts/biosynthesis" OR "bile acids and salts/deficiency" OR "bile acids and salts/therapy" OR "bile acids and salts/metabolism"   |
| 33 | ((("steroid metabolism, inborn errors/diagnosis" OR "steroid metabolism, inborn errors/drug therapy" OR "steroid metabolism, inborn errors/epidemiology" OR "steroid metabolism, inborn errors/metabolism" OR "steroid metabolism, inborn errors/therapy"))   |
| 34 | "cholestasis/drug therapy"  |
| 35 | ((SRD5B1[Title/Abstract]) OR AKR1D1[Title/Abstract]) OR HSD3B7[Title/Abstract]  |
| 36 | (3-beta-hydroxy-delta-5-C27-steroid oxidoreductase) OR 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase  |
| 37 | ((Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase) OR Δ4-3-Oxosteroid-5β-Reductase) OR delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase  |
| 38 | (bile[Title/Abstract]) AND (acid[Title/Abstract] OR acids[Title/Abstract])  |
| 39 | ((("synthetic"[Title/Abstract]) OR "synthesis"[Title/Abstract]) OR (("biosynthese" OR "biosynthesis" OR "biosynthetic")[Title/Abstract])  |
| 40 | ((deficienc*[Title/Abstract]) OR defect*[Title/Abstract]) OR disorder*[Title/Abstract]  |
| 41 | #38 AND (#39 OR #40)  |
| 42 | #29 OR #30 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #41   |
| 43 | #29 OR #30 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37  |
| 44 | #43 AND #41   |
| 45 | animals/  |
| 46 | #44 not #45   |
| 47 | (Humans[Filter]) AND #44  |
| 48 | humans/   |
| 49 | (#47 AND #48) NOT #45   |
| 50 | #49 AND Case Reports[ptyp]  |
| 51 | #49 AND Clinical Trial[ptyp]  |
| 52 | #49 AND comparative study[ptyp]   |
| 53 | #49 AND "controlled clinical trial"[ptyp]   |
| 54 | #49 AND "multicenter study"[ptyp]   |
| 55 | #49 AND "observational study"[ptyp]   |
| 56 | #49 AND "randomized controlled trial"[ptyp]   |
| 57 | #49 AND "validation studies"[ptyp]  |
| 58 | (#49) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])  |
| 61 | (((#49) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))) OR ((#49) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND |



|    |  |
|----|--|
|    | systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))))) |
| 62 | #49 AND Review[ptyp]   |
| 63 | #62 NOT (#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR#61)  |