

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Seladelpar (Seladelpar Gilead®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in
Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht
ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als
Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 14.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	58
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	59
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	60
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	62

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	63
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-2: Prävalenz der PBC in Deutschland.....	31
Tabelle 3-3: Anteil der deutschen Patienten mit PBC, Darstellung der Patienten getrennt nach Eignung für eine UDCA-Therapie.....	32
Tabelle 3-4: Anteil der deutschen Patienten mit PBC mit einem nicht ausreichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie	34
Tabelle 3-5: Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen.....	34
Tabelle 3-6: Anteil der GKV-Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	35
Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Zeitraum von 2026-2030	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	48
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	49
Tabelle 3-16: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	57
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	57
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der primär biliären Cholangitis (PBC).....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-OADC	2-Oxo-Säure-Dehydrogenase-Komplex
AILE	Autoimmune Lebererkrankungen
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AE	Anionenaustauscher (Anion Exchange Protein)
ALP	Alkalische Phosphatase
ASBT	Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSEP	Gallensalz-Exportpumpe (Bile Salt Export Pump)
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (Cyclic Adenosine Monophosphate)
CD	Cluster of Differentiation
CK	Cytokeratin
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
LDL	Low-density Lipoprotein
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
LSM	Lebersteifigkeitsmessung
MDR	Multidrug Resistance P-Glycoprotein
miR	MikroRNA
mRNA	Messenger RNA
MRP	Multidrug Resistance-Associated Protein
NCT	National Clinical Trial
NK	Natürliche Killerzelle
NRS	Numerical Rating Scale
NTCP	Natrium-Taurocholate Cotransporting Peptide
OAT	Organischer Anionen-Transporter
OCA	Obeticholsäure (Obeticholic Acid)
OST	Organischer gelöster Stoff
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDC-E2	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-E2-Untereinheit
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SAS	Statistical Analysis Software
SEL	Seladelpar
SGB	Sozialgesetzbuch
Th	T-Helferzelle
Treg	T-regulatorisch
UDCA	Ursodeoxycholsäure (Ursodeoxycholic Acid)
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Seladelpar (SEL) wird angewendet zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen [1].

Bei SEL handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [2]. Der Orphan Drug-Status wurde am 5. Dezember 2024 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt [3]. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt [3], keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Eine zVT wird nicht bestimmt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand nicht statt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von SEL [1] und die Informationen zum Orphan Drug-Status der EMA-Homepage entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Seladelpar Gilead 10 mg Hartkapsel. Stand der Information: Februar 2025.
- [2] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.

- [3] Bundesministerium der Justiz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 10 des Gesetzes vom 18. Dezember 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 423) geändert worden ist. 2024. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html (aufgerufen am: 5. Februar 2025).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die PBC, früher als primär biliäre Zirrhose (heute Cholangitis) bezeichnet, ist eine seltene autoimmun-vermittelte, chronisch entzündliche schwere Lebererkrankung, die langsam fortschreitet und potenziell lebensbedrohlich ist und untherapiert zu einer medianen Lebenserwartung von 10 Jahren führt. Zunächst kommt es durch antimitochondriale (Auto-)Antikörper (AMA) zu entzündlichen Veränderungen der kleinen Gallengänge in der Leber und im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer fortschreitenden Zerstörung der Gallengänge und dem Stau von Gallenflüssigkeit in der Leber (Cholestase) [1-4]. Die Entzündung kann progressiv auf das gesamte Lebergewebe übergreifen und in der Folge zu Leberfibrose und schließlich zur Leberzirrhose bis hin zum Leberkarzinom oder auch Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen. Die frühere Bezeichnung der Erkrankung als primär biliäre Zirrhose wurde im Jahr 2014 zu primär biliäre Cholangitis geändert [4].

Pathophysiologie

Gallenflüssigkeit: Sekretion, Transport, Funktion

Die von Hepatozyten und Cholangiozyten (Epithelzellen der Gallengänge) gebildete Gallenflüssigkeit dient vorrangig dazu, fettlösliche Stoffe aus dem Darm durch Emulgation zu resorbieren (Fettverdauung) und Abbauprodukte und Toxine auszuschleiden. Die festen Bestandteile der Gallenflüssigkeit setzen sich zu einem Großteil aus den Salzen der Gallensäuren und Elektrolyten zusammen. Des Weiteren enthält sie Phosphatidylcholin (vor allem Lecithin), Proteine, Cholesterol und den primären Gallenfarbstoff Bilirubin, der hauptsächlich durch den Abbau von Hämoglobin entsteht. Ebenfalls über die Galle werden Enzyme wie die alkalische Phosphatase (ALP) und die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ausgeschieden.

Die Synthese der Gallensäuren ist eng mit dem Cholesterolhaushalt des Körpers verknüpft, so stellt die biliäre Ausscheidung des Cholesterols und die Verstoffwechslung zu Gallensäuren dessen Haupteliminationsweg dar. Inzwischen wird auch davon ausgegangen, dass Gallensäuren als Liganden von Transkriptionsfaktoren und somit als wichtige Regulatoren der

Genexpression dienen [5]. Des Weiteren wirken sie als Signalmoleküle, die am Glukose-Lipid-Stoffwechsel beteiligt sind [6].

Die primären Gallensäuren (fast ausschließlich Cholsäure und Chenodesoxycholsäure) werden durch das syntheseslimitierende Enzym Cholesterol 7 α -Hydroxylase (CYP7A1) in den Hepatozyten durch Addition von OH-Gruppen und Verkürzung der Seitenkette aus Cholesterol gebildet und durch die Konjugation mit Glyzin oder Taurin wasserlöslich gemacht (Gallensalze: Glykocholat, Taurocholat).

Grundlage der Gallensekretion im enterohepatischen Kreislauf ist der vektorielle Transport der Gallensäuren aus dem portalvenösen Blut in die Gallengänge durch spezifische Transportsysteme, die in den basolateralen und den (apikalen) kanalikulären Membrandomänen der Hepatozyten lokalisiert sind [7]. Basolateral werden Gallensäuren über das Natrium-Taurocholate Cotransporting Peptide (NTCP) in die Hepatozyten aufgenommen. Unkonjugierte Gallensäuren können auch über das Organic Anion Transport Protein aufgenommen werden. Apikal werden sie durch die Adenosintriphosphat (ATP)-abhängige Gallensalz-Exportpumpe (BSEP) in die Gallenflüssigkeit exportiert. Konjugierte organische Anionen werden ATP-abhängig über das Multidrug Resistance-Associated Protein (MRP) 2, organische Kationen über das Multidrug Resistance P-Glycoprotein (MDR) 1 und Phospholipide über MDR3 in die Galle ausgeschieden und Bicarbonat mittels Anionenaustauscher (AE) 2 im Austausch gegen Chlorid [8]. Das hepatische MRP3, MRP4 und die Transporter für organische gelöste Stoffe (OST) a/b sorgen für die Ausscheidung der Gallensäuren in den systemischen Kreislauf [5].

Die Primärgalle der Hepatozyten wird in der Folge von den Cholangiozyten durch eine bicarbonat- und chloridreiche Sekretion modifiziert, mit Wasser verdünnt und über die Gallengänge zur Gallenblase transportiert [8]. Die Sekretion aus den Cholangiozyten wird, im Gegensatz zu den Hepatozyten, über verschiedene Hormone und auch durch das Nervensystem gesteuert [8]. Hormone wie Sekretin, Glukagon, vasoaktives intestinales Peptid oder Gastrin Releasing Peptide, die über basolaterale Rezeptoren die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) steigern, fördern die dukuläre Bicarbonatsekretion und Gallenbildung, während Somatostatin, Gastrin oder Insulin sie hemmen. Die über cAMP gesteigerte Aktivität der Proteinkinase A führt durch Phosphorylierung des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Chloridkanals zu einem Chloridausstrom in die Gallenflüssigkeit. Der Chlorid/Bicarbonat-Austauschtransporter AE2 wird konsekutiv aktiviert und Bicarbonat in die Galle abgegeben [7]. An der apikalen Membran können Gallensäuren über einen Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter (ASBT) zusammen mit Na⁺ aufgenommen werden (Cholehepatischer Kreislauf). An der basolateralen Membran befinden sich Natrium/Bicarbonat-Cotransporter und Natrium-Wasserstoff-Austauscher [8].

Die Nahrungsaufnahme ist der Hauptauslöser für die Gallensekretion in den Darmtrakt. Nach Freisetzung im Zwölffingerdarm bilden die amphiphilen Gallensäuren mit Nahrungslipiden und fettlöslichen Vitaminen Mizellen und erleichtern so deren Resorption im Dünndarm [5]; des Weiteren aktivieren sie die Sekretion von Pankreasenzymen und steigern die Darmmotilität [7].

Im Anschluss an die Sezernierung in den Darm werden die konjugierten Gallensäuren im enterohepatischen Kreislauf zu ca. 95-99% an der apikalen Membran der Enterozyten über ASBT im terminalen Ileum aktiv reabsorbiert. Dies führt intrazellulär zur Aktivierung des Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), eines nukleären Rezeptors, der seinerseits den für den Export der Gallensäuren ins Blut benötigten OST aktiviert. Des Weiteren aktiviert FXR den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-19, der die hepatische Synthese der Gallensäuren hemmt, und den Small Heterodimer Partner (SHP), der die apikale Resorption von Gallensäuren hemmt (negative Rückkopplung). Die Gallensäuren werden über die Pfortader zurück in die Leber transportiert (enterohepatischer Kreislauf) und hemmen dort die Cholesterol 7α -Hydroxylase. Eine weitere negative Rückkopplung der Gallensäuren erfolgt über die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase, das Schrittmacherenzym der Cholesterolsynthese.

Der nicht resorbierte Anteil der Gallensäuren (1-5%) gelangt in den Dickdarm und wird dort durch Dekonjugation und Dehydroxylation bakteriell zu den sekundären Gallensäuren (Desoxycholsäure und Lithocholsäure) modifiziert, die teils resorbiert, teils mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Auf diesem Weg kann Cholesterol ausgeschieden und eine Homöostase aufrechterhalten werden. Als Gallensäurepool zirkulieren im enterohepatischen Kreislauf ca. 2-5 g Gallensäuren, dabei werden ca. 0,2-1 g pro Tag ausgeschieden und entsprechend durch De-novo-Synthese in der Leber rasch nachsynthetisiert, so dass die Größe des Gallensäure-Pools konstant bleibt [5]. An einem Tag werden die Gallensäure bis zu 10-mal in den Darm sezerniert und wieder rückresorbiert.

Gallensäuren stimulieren ihre eigene hepatische Sekretion und die von anderen organischen Anionen, indem sie über FXR die Gentranskription der kanalikulären Effluxpumpen BSEP, MDR3 und MRP2 steigern. Die Expression von MRP kann zusätzlich durch die für den Medikamentenmetabolismus wichtigen nukleären Rezeptoren Pregnan-X-Rezeptor und Constitutiver-Androstan-Rezeptor (NR112 und NR113; Liganden: Bilirubin, Phenobarbital und andere Xenobiotika) induziert werden. Zusätzlich wird durch die Aktivierung von FXR die Expression des basolateralen Aufnahmetransporters NTCP gehemmt und somit die weitere Aufnahme von Gallensäuren aus dem sinusoidalen Blut vermindert. Bei hohen intrahepatischen Gallensäurenkonzentrationen kommt es durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase auch zu einer verminderten Cholesterolsynthese in den Hepatozyten [7].

Pathogenese

Die Pathogenese der PBC ist unklar, allerdings geht man davon aus, dass komplexe Interaktionen zwischen genetischen/epigenetischen und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle spielen [9]. Neben weiblichem Geschlecht und Alter wird das Vorliegen autoimmuner Erkrankungen in der Familie als Risikofaktor für eine PBC-Erkrankung bei Verwandten 1. Grades diskutiert. Es treten sowohl bei Patienten mit PBC selbst als auch bei ihren Familienmitgliedern vermehrt weitere Autoimmunerkrankungen auf (beispielsweise Zöliakie, Sklerodermie, Schilddrüsenerkrankungen, Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom), was auf eine gemeinsame genetische Prädisposition zurückzuführen ist [4, 10]. Genomweite Assoziationsstudien, deren Ziel die Identifizierung genetischer Polymorphismen ist, die mit einer bestimmten Erkrankung im Zusammenhang stehen, haben bereits zahlreiche Risikoloci

der PBC identifiziert, die einen Einblick in ihre Ätiologie ermöglichen. Bislang wurden dabei wenig Hinweise auf eine bevölkerungsspezifische genetische Heterogenität ermittelt [11]. Die Genetik stellt aber, wie bei anderen komplexen Erkrankungen, auch hier nur ein begünstigendes Merkmal dar und es erfordert noch eine zusätzliche Einwirkung von Umwelt-, respektive äußeren Faktoren für die tatsächliche Entwicklung einer PBC [12]. Raucher und Patienten mit wiederholten Harnwegsinfektionen scheinen häufiger an einer PBC zu erkranken. Auch ein potenzieller Einfluss von Alkohol, Haarfärbemittel, Lippenstifte, Nagellack und Hormonersatztherapien bei Frauen wird diskutiert [6, 12]. Die auslösenden Faktoren, die bei Vorliegen eines prädisponierenden genetischen Hintergrunds zur Entstehung einer PBC führen können, sind jedoch noch nicht klar definiert [12].

Eine Störung der Bildung oder des Abflusses der Gallenflüssigkeit in den Darm führt zu einer Anreicherung gallenpflichtiger Stoffe (Gallenstauung) und wird als Cholestase bezeichnet. Ursachen eines gestörten Abflusses der Galle können Medikamente, Gendefekte, Erkrankungen (beispielsweise PBC oder primär sklerosierende Cholangitis) oder eine Obstruktion im Bereich der Gallengänge durch Gallensteine oder Tumore sein.

Bei der PBC kommt es aufgrund von autoimmun vermittelten, entzündlichen Reaktionen zu einer fortschreitenden und irreversiblen Zerstörung der Cholangiozyten, respektive der Gallengänge in der Leber. Die genaue Ursache der PBC ist nach wie vor unbekannt und die pathologischen Prozesse, die die Entwicklung zum Endstadium der Lebererkrankung begünstigen, sind nur teilweise geklärt [12]. Histologisch zeigen sich degenerative und apoptotische Cholangiozyten in den kleinen und mittleren Gallengängen, die von einer dichten Infiltration mononukleärer Zellen umgeben sind [6].

Für die Pathogenese der Erkrankung sind Autoimmunprozesse von zentraler Bedeutung [1], die durch das Vorhandensein von AMA in den Seren der betroffenen Patienten gekennzeichnet sind [12]. AMA zählen zu den krankheitsspezifischsten Autoantikörpern in der Humanimmunpathologie [6].

AMA erkennen eine Familie von Enzymen, die sich in der inneren Membran der Mitochondrien befinden, den so genannten 2-Oxo-Säure-Dehydrogenase-Komplex (2-OADC), zu dem vor allem die Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-E2-Untereinheit (PDC-E2) gehört. PDC-E2 stellt dabei das vorrangige Ziel der AMA dar. Da es sich bei E2 um eine hochkonservierte Einheit bei anderen Arten und Bakterien handelt, wird seit langem vermutet, dass es sich bei der Immunreaktion um eine mögliche Kreuzreaktion auf Basis von molekularer Mimikry handeln könnte, insbesondere nach einem Kontakt mit *Escherichia coli* (*E. coli*). Die Ähnlichkeit von Peptidsequenzen von Pathogenen und eigenem Gewebe führt hier zu einer Aktivierung autoreaktiver B- und T-Zellen und ist ein zentraler Pathomechanismus von Autoimmunerkrankungen. Da *E. coli* ein bekannter Auslöser für Harnwegsinfekte ist und häufige Harnwegsinfektionen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PBC darstellen, unterstützt dies die Hypothese, dass AMA durch eine Kreuzreaktion entstehen [12, 13]. Auch eine Exposition gegenüber *Novosphingobium aromaticivorans* (*N. aromaticivorans*), einem ubiquitär vorkommenden gramnegativen Bakterium, kommt in Frage, da die Immunreaktivität von Seren von PBC-Patienten für *N. aromaticivorans* im Vergleich zu *E. coli* 100-mal stärker

ist. Im Zusammenhang mit dem Einfluss von Bakterien wird auch eine Dysbiose im Darm als Faktor für die Progression der PBC diskutiert [12]. Die Konzentration der AMA korreliert aber nicht mit dem histologischen oder klinischen Schweregrad, respektive der Aktivität der Erkrankung, und sie können auch bei gesunden Personen nachgewiesen werden [12]. So sind bei mehr als 90% der Patienten mit PBC krankheitsspezifische AMA nachweisbar, aber auch bei <1% der gesunden Kontrollpersonen und nur bei < 5% der PBC-Patienten fehlen [4]. Unklar ist auch die Beteiligung, respektive der Einfluss des angeborenen Immunsystems auf die Entstehung der PBC. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer geringen Infiltration mit natürlichen Killerzellen (NK) keine Schädigungen der Cholangiozyten auftreten, während bei einer starken NK-Infiltration eine ausgedehnte Schädigung der Cholangiozyten nachweisbar ist – mit entsprechender Präsentation von Epitopen. Diese werden von T-Zellen erkannt, die sowohl selbst zytotoxisch wirken als auch die adaptive Immunantwort induzieren [12]. PDC-E2 ist ein ubiquitäres Protein, das in fast allen kernhaltigen Zellen im menschlichen Körper zu finden ist, und es ist nicht geklärt, warum die autoreaktiven CD (Cluster of Differentiation)⁴⁺ und CD8⁺ T-Zellen, die spezifisch für PDC-E2 sind, nur in den Cholangiozyten eine zytotoxische Reaktion auslösen [6, 14].

Bei Patienten mit PBC verhalten sich die geschädigten, für die Apoptose sensibilisierten Cholangiozyten wie Antigen-präsentierende Zellen: Sie exprimieren Adhäsionsmoleküle, Zytokine und Chemokine und rekrutieren mononukleäre Zellen in das Gallengangssystem. Ein Chemokin mit chemoattraktiver und zelladhäsiver Funktion ist beispielsweise Fraktalkin (CX3CL1). Das Vorherrschen von T-Helferzellen (Th)₁-Zytokinen und Lipopolysaccharid in der Mikroumgebung geschädigter Cholangiozyten führt zu einer Hochregulierung der Fraktalkinexpression in diesen, gefolgt von der Chemoattraktion mononukleärer Zellen mit einem CX3CR1-Rezeptor, einschließlich CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen [6]. CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, die gegen mitochondriale Autoantigene gerichtet sind, werden bei gesunden oder Patienten mit anderen Lebererkrankungen nicht nachgewiesen [15]. Der Fraktalkinspiegel im Serum bei PBC ist bei Patienten mit ausgeprägter Cholangitis-Aktivität in frühen Stadien hoch und sinkt als Reaktion auf die Behandlung [6]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass in den geschädigten Cholangiozyten in apoptotischen Vesikeln unter anderem PDC-E2 unverändert immunologisch intakt vorliegt und so die Immunreaktion auslöst (PDC-E2-Apotox, ein Epitop, das während der Apoptose entsteht) [14, 16]. Der immunogene Komplex wird von zirkulierenden AMA-Autoantikörpern erkannt, die sich an der apikalen Oberfläche der Cholangiozyten ansammeln [15]. Während der Autophagie der Cholangiozyten kommt es zu einer verstärkten apikalen Expression von PDC-E2 und einer Induktion der PDC-E2-Zelloberflächenexpression. Diese erhöhte Präsentation mitochondrialer Antigene hat den Verlust der Immuntoleranz gegenüber diesen zur Folge und verstärkt weiter die Autoimmunreaktion [14, 16].

Die Besonderheit, dass das Epitop PDC-E2 nach der Apoptose der Cholangiozyten, anders als bei anderen Epithelzellen, nach wie vor in seiner intakten Form vorliegt und eine entsprechende Immunreaktion nach sich zieht, trifft auch auf die Speichel- und Tränendrüsen zu. Dies erklärt die häufige Assoziation zwischen der PBC und dem Sjögren-Syndrom, das sich durch

Trockenheit im Mund und in den Augen auszeichnet und ebenfalls zu den Autoimmunerkrankungen gezählt wird [12].

Lange Zeit wurde der Verlust der immunologischen Toleranz gegenüber den Cholangiozyten, respektive PDC-E2 als Beginn der Erkrankung betrachtet. Durch die Interaktion des Immunsystems mit den Cholangiozyten und der folgenden Funktionsstörung der biliären Transportsysteme kommt es zu einer autoimmunvermittelten Zerstörung der Gallengänge und es wird ein chronischer Zyklus aus Cholestase und Leberfibrose in Gang gesetzt. In Tiermodellen konnte eine Vielzahl relevanter immunologischer Merkmale der Krankheit nachgebildet und die Bedeutung der Interferon-Signalübertragung gezeigt werden. Entzündungsreaktionen, die durch Th1 vermittelt werden, spielen eine entscheidende Rolle beim Verlust der immunologischen Toleranz gegenüber den Cholangiozyten (was zum Teil durch die Assoziation zwischen der Erkrankung und AMA belegt wird) [1].

Die Funktionsstörung der biliären Transportsysteme betrifft vorrangig AE2 und führt zu einer geringeren Bicarbonatsekretion in die Gallenflüssigkeit. Es kommt zu einem Verlust des schützenden alkalischen Bicarbonatschirms an der apikalen Cholangiozyten-Membran, der das Eindringen von toxischen hydrophoben Gallensalzen verhindern soll, und einer Steigerung des intrazellulären pH-Wertes [14]. Der erhöhte pH-Wert führt zu einer Aktivierung der löslichen Adenylzyklase, die wiederum die Cholangiozyten für eine durch Gallensalze ausgelöste Apoptose sensibilisiert [14]. In der Folge kommt es zu Seneszenz (Wachstumsstillstand in der G1-Phase) und Apoptose der Cholangiozyten. Des Weiteren wird vermutet, dass der erhöhte pH-Wert die Mitophagie (Abbau von Mitochondrien durch Autophagozytose) beeinträchtigt und so zu oxidativem Stress, der Anhäufung von defekten Mitochondrien und auch von PDC-E2 führt, wodurch die Autoimmunreaktion weiter verstärkt wird [14]. Frauen weisen ein von Grund auf saureres intraendolysosomales Milieu auf als Männer und somit ist davon auszugehen, dass eine Erhöhung des pH-Wertes die Mitophagie bei Frauen stärker stören könnte als bei Männern. Dies kann eine mögliche Erklärung für die ausgeprägte Dominanz von PBC bei Frauen sein [14].

Immunregulatorische Signalwege haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung der PBC [1]. Speziell der durch Interleukin (IL)-12/IL-23 vermittelte Th1/Th17-Signalweg wird mit der Entstehung der PBC in Verbindung gebracht. Während das frühe Entzündungsstadium bei PBC durch eine IL-12-induzierte Th1-Immunantwort gekennzeichnet ist, dominiert in späteren Stadien eine IL-23-vermittelte Th17-Immunantwort, die im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Fibroseprozesse begünstigt [14]. CD4⁺/CD25⁺-T-regulatorische Zellen (Treg-Zellen), die eine Schlüsselrolle bei der Selbsttoleranz spielen, sind bei PBC-Patienten häufig im Vergleich zu Kontrollpersonen vermindert, weisen aber keinen funktionellen Defekt auf. Ursächlich hierfür könnte die Differenzierung menschlicher Treg-Zellen zu Th1-ähnlichen Zellen mit verringerter Suppressionskapazität durch IL-12 sein [17].

In der Folge des Zellverlustes kommt es zu einem verstärkten Wachstum der Cholangiozyten. Der komplexe Prozess der Proliferation der Gallengänge wird auf mehreren Wegen stimuliert, respektive kontrolliert. Dazu gehören der intrazelluläre cAMP-Spiegel, der von gastrointestinalen Hormonen und Neuropeptiden beeinflusst wird, und auch die Gallensäuren.

Morphologisch kann man ja nach pathologischer Bedingung drei Proliferationsarten im Gallengangssystem differenzieren. Die typische Typ I-Proliferation wird beim Menschen nach einer hochgradigen akuten Gallengangsobstruktion oder in der Frühphase einer chronischen cholestatischen Erkrankung, einschließlich der PBC, beobachtet. Sie findet sich im Bereich der Portalfelder und zeichnet sich durch Gallengänge mit erhaltener Architektur und Ausrichtung aus. Bei der atypischen Proliferation Typ II (im fortgeschrittenen Stadium der PBC) kommt es zum Entstehen von unorganisierten und auch eventuell nicht funktionsfähigen Gallengängen mit einem unklaren Lumen, meist in Verbindung mit entzündlichen Prozessen. In der Spätphase der Krankheit kommt es zum fortschreitenden Verlust der Gallengänge (duktopenisches Endstadium/Duktopenie). Die Duktopenie führt zu einer Seneszenz der Cholangiozyten und komplexen zellulären/molekularen Prozessen, die als duktiläre Reaktionen beschrieben werden. Die Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen, einschließlich IL-8, durch die Cholangiozyten verstärkt die duktiläre Reaktion. Neutrophile Granulozyten werden rekrutiert und die Aktivierung periportal hepatischer Sternzellen führt zur Bildung von fibrotischen Septen, wodurch die charakteristischen Merkmale des Endstadiums der PBC – Leberfibrose und Verlust der Gallengänge – entstehen [12, 13]. Ovale Zellen, die als multipotent beschrieben werden, werden bei der Proliferation Typ III beschrieben und stehen möglicherweise mit dem Auftreten von Cholangiokarzinomen in Verbindung. Die Gallengänge sind deformiert, mit architektonischen Veränderungen im Leberparenchym [12].

Eine neuere Hypothese geht von einer primären Funktionsstörung der Cholangiozyten aus, bei der die Funktion von AE2 durch epigenetische Mechanismen beeinträchtigt wird. Die Epigenetik stellt eine Schnittstelle zwischen Genom und Umweltfaktoren dar und sie scheint eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der Krankheit zu haben [15]. Zu den epigenetischen Mechanismen gehören Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methylierung, posttranslationale Modifikationen von Histonen, non-coding Ribonukleinsäure (RNA) (einschließlich MicroRNA [miR] und long non-coding RNA) und Chromatin-Organisation [15]. Regulationsstörungen auf Basis von miR treten in Leber- und Immunzellen von PBC-Patienten auf, aber ihre funktionelle Bedeutung ist weitgehend unbekannt [18]. Bei Patienten mit PBC konnten sowohl Effekte durch DNA-Methylierung als auch miR nachgewiesen werden [12, 14, 15]. Eine verstärkte Methylierung in der AE2-Promotorregion führt zu einer reduzierten messenger (m)RNA-Transkription und folgender verringerter Aktivität von AE2 [12]. Die Überexpression von miR-506 führt zu einer Verringerung der Expression und Aktivität von AE2 und einer erhöhten Expression von pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Genen [15]. Vermutlich stellt das eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie bei PBC dar. Durch die Interaktion von miR-506 mit der 3'-untranslatierten Region der AE2-mRNA wird deren Proteintranslation verhindert. Es kommt zu einer verminderten Expression von AE2 in Cholangiozyten und entsprechend zu einer verminderten Bicarbonatsekretion mit den bereits beschriebenen Folgen der Autoimmunreaktion [14, 19]. Die verminderte Expression von AE2 findet sich auch in lymphoiden Zellen und kann so zu einer veränderten Immunregulation beitragen, die autoreaktive T-Zell-Reaktionen begünstigt [14]. Des Weiteren beeinträchtigt miR-506 den mitochondrialen Energiestoffwechsel und fördert oxidativen Stress und die gallensäureinduzierte Apoptose. Pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin [IL]-8, IL-12, IL-17, IL-18 und Tumor-Nekrose-Faktor- α), die bei PBC typischerweise erhöht sind, können

den miR-506-Promotor stimulieren und so wiederum Immunzellen aktivieren [14, 15]. Die Überexpression von miR-506 in Cholangiozyten wird durch verschiedene pro-inflammatorische Zytokine, die bei Patienten mit PBC ebenfalls überexprimiert werden, stimuliert. Diese pro-inflammatorische Zytokine können ein Hinweis darauf sein, dass durch Umweltfaktoren ausgelöste Entzündungsprozesse auf diesem Weg zu einer verminderten Expression von AE2 im biliären Epithel von PBC-Patienten beitragen könnten [14, 18].

In diesem Modell ist der Verlust der immunologischen Toleranz und die immunvermittelte Zerstörung der Gallengänge eine Folge einer epigenetischen Veränderung und nicht selbst der auslösende Faktor. Das epigenetische Modell wird von der Tatsache unterstützt, dass im Rahmen der genomweiten Assoziationsstudien keine genetischen Varianten bezüglich der genetischen Region des AE2 ermittelt wurden. Bezüglich der ausgeprägten Dominanz von PBC bei Frauen kann das miR-506-Gen ein weiterer erklärender Faktor sein, da es auf dem X-Chromosom lokalisiert ist [14, 15].

Symptomatik

Initial ist die PBC oft über mehrere Jahre asymptomatisch, Symptome entwickeln sich meist erst im Verlauf der Erkrankung [4]. Die Auswirkungen der PBC auf die Patienten zeigt sich sowohl durch das Fortschreiten der Lebererkrankung bis zum Endstadium (Zirrhose und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation) als auch in den teils stark ausgeprägten Begleitsymptomen [1]. Dabei korrelieren die Symptome nicht immer mit dem Grad der Cholestase oder Fibrose, obwohl Patienten mit einer schwereren Erkrankung im Allgemeinen zu mehr Symptomen neigen [9]. Gemäß der S3-Leitlinie zu Autoimmunen Lebererkrankungen (AILE) sollen begleitende Symptome wie Pruritus, Sicca-Symptomatik, Fatigue und Arthralgien bei Erstdiagnose und im Verlauf der PBC erfragt werden [4].

Die klinische Präsentation der PBC kann variieren. Eine funktionierende Gallensekretion ist für die Entgiftungsfunktion der Leber sowie für eine intakte Verdauung unerlässlich. Cholestase, die Schädigung der Gallensekretion und/oder des Gallenflusses, kann asymptomatisch sein oder sich in Form von Fatigue, Pruritus, unspezifischen Oberbauchbeschwerden und Ikterus äußern [1]. Auch eine Sicca-Symptomatik (trockene Augen und trockener Mund) und Arthralgien werden häufig berichtet. Asymptomatische Patienten werden häufig zufällig aufgrund erhöhter Leberwerte im Frühstadium der Erkrankung entdeckt [1, 4]. Zu den frühen biochemischen Markern gehören erhöhte ALP- und GGT-Werte im Serum, gefolgt von konjugierter Hyperbilirubinämie in fortgeschrittenen Stadien. Die typische Symptomatik einer Leberzirrhose, wie Ikterus, Aszites und Hepatomegalie, respektive ein portaler Hypertonus treten ebenfalls erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Häufig sind betroffene Männer weniger symptomatisch als Frauen [1].

Die Lebensqualität von Patienten mit PBC wird sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch sozioökonomische Umstände beeinträchtigt. Neben den bekannten Symptomen Fatigue und Pruritus sind auch soziale (Folge-)Probleme, emotionale und kognitive (Folge-)Symptome und Depression mit schlechterer Lebensqualität assoziiert. Verglichen mit anderen chronischen

Erkrankungen wie Diabetes mellitus empfanden Patienten mit PBC ihre Erkrankung als größere Belastung und wiesen somit eine reduzierte Lebensqualität auf [4].

An Fatigue leiden bis zu 85% der Patienten mit PBC [4, 20, 21], darunter berichten mehr als 40% von einer moderaten bis schweren Ausprägung. Diese ist häufig assoziiert mit Schlafstörungen, ausgeprägter Tagesmüdigkeit und autonomer Dysfunktion. Betroffene Patienten beschreiben die Fatigue als physische Erschöpfung mit der Unfähigkeit, Alltagsaktivitäten zu bewältigen, sowie als verminderte geistige und physische Leistungsfähigkeit [4].

Chronischer Pruritus ist ein weiteres schwerwiegendes Symptom der PBC, dessen Ursache bislang nicht vollständig geklärt ist [4]. Untersuchungen weisen auf eine wichtige Rolle des Zytokins IL-31 in diesem Kontext hin [22, 23]. Er kann bei bis zu 80% der Patienten auftreten und wird von betroffenen Patienten bei schwerer Ausprägung als quälend und unerträglich empfunden. Der Pruritus selbst führt zu keinen spezifischen Hautveränderungen, es kann aber sekundär durch Kratzen zur Entwicklung von Hautverletzungen unterschiedlicher Art (Exkorationen, Hämatome, Ulzerationen, Lichenifikationen, Pigmentierungsstörungen und Narben) sowie Infektionen kommen, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen [4, 6, 21]. Die gesteigerte nächtliche Intensität von Pruritus führt zu teils schwerem Schlafentzug, Abgeschlagenheit und Depression und kann bei extremem, therapierefraktärem Pruritus sogar Suizidalität zur Folge haben [4]. Die aus Fatigue und Pruritus resultierende Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit von Patienten mit PBC ist für Außenstehende häufig nicht erkennbar oder nachvollziehbar, kann jedoch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich einschränken. Insgesamt stellt speziell Pruritus einen sehr schwerwiegenden Belastungsfaktor der Erkrankung dar, der häufig nicht zufriedenstellend therapiert werden kann [4]. Einige Patienten leiden stark unter dieser Symptomatik, sodass eine Lebertransplantation nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen erwogen werden kann [4].

Mehr als 60% der Patienten mit PBC berichten von Mund- und/oder Augentrockenheit (Sicca-Symptomatik). Eine ausgeprägte Mundtrockenheit kann zu Problemen beim längeren Sprechen und Kauen führen und erhöht das Risiko, Karies oder eine orale Candidiasis zu entwickeln. Patienten sollten daher eine regelmäßige Dentalhygiene durchführen [4].

Bei Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung besteht weiter das Risiko einer metabolischen Knochenerkrankung, einer Dyslipidämie und eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K) [9]. Zudem ist die PBC mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie oder Osteoporose assoziiert [4]. Auch ist die PBC häufig mit Arthralgien unterschiedlicher Lokalisation und Intensität assoziiert. Kommt es zu entzündlichen Gelenksbeschwerden (Rötung, Schwellung, Überwärmung, ausgeprägte Anlaufsymptomatik), sollte ein Screening auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis durchgeführt werden [21].

Patienten mit PBC haben zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hepatozellulärer Karzinome (HCC). Obwohl das HCC meist in der zirrhotischen Leber auftritt, kann es auch

unabhängig vom Krankheitsstadium entstehen [24]. Ein erhöhtes HCC-Risiko ist neben dem Krankheits- und Fibrosestadium auch mit unzureichendem biochemischem Therapieansprechen nach 12 Monaten assoziiert. Weitere prädiktive Faktoren für die Entwicklung des HCC sind Alter, männliches Geschlecht, Thrombozytopenie und Nicht-Erreichen des biochemischen Ansprechens (Paris-I-Kriterien). Die kumulativen 10-Jahres-Inzidenzen liegen zwischen <5% bei Patienten mit laborchemischem Ansprechen und mehr als 30% bei männlichen Patienten ohne adäquates Therapieansprechen auf UDCA [4].

Diagnostik

Die Diagnose PBC wird gestellt, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind [4]:

- Erhöhte Cholestaseparameter, insbesondere eine erhöhte ALP
- AMA, insbesondere AMA-M2, oder PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA)
- Typische Histologie mit chronischer nicht-eitriger, destruierender Cholangitis

Aufgrund der hohen diagnostischen Aussagekraft der Kombination aus cholestatischen Leberwerten im Serum und PBC-spezifischen serologischen Markern stehen Bluttests im Zentrum der Diagnose der PBC. Die für die PBC charakteristische Cholestase führt zu einem Anstieg krankheitsassoziierter Serum-Biomarker, darunter ALP, GGT und – je nach Schweregrad der Erkrankung – Bilirubin und Lebertransaminasen [1, 10]. Hinzu kommt als zentrales Element im Rahmen der Diagnostik der PBC die Antikörperdiagnostik. Bei klinischem Verdacht auf eine PBC sollen primär die AMA sowie das Gesamt-Immunglobulin (Ig)M und -IgG im Serum untersucht werden. Bei >90% der Patienten gelingt der Nachweis krankheitsspezifischer AMA [4]. AMA haben eine hohe Krankheitsspezifität und treten nur zu ca. 0,5% in der Normalbevölkerung auf [21]. Allerdings korrelieren AMA-Titer nicht mit der Krankheitsaktivität. Die Bedeutung von nachgewiesenen AMA ohne Hinweise für eine Lebererkrankung ist unklar. In der Literatur findet sich die Expertenmeinung, bei positivem AMA-Nachweis jährliche Kontrollen inklusive der Bestimmung der Cholestaseparameter durchzuführen, um die Entwicklung einer klinisch manifesten PBC frühzeitig zu erkennen [4]. Bei ca. 5% der Patienten mit PBC gelingt der Nachweis von AMA nicht, hier sollte auf ANA mit den Zielantigenen sp100, gp210 und dem Lamin-B-Rezeptor getestet werden, welche in 30-50% der AMA-negativen Patienten auftreten. Selten gelingt lediglich der Nachweis von Anti-Zentromer-Antikörpern. Anti-gp210-Antikörper scheinen mit einem progressiveren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein, Anti-Zentromer-Antikörper mit der Entwicklung portal hypertensiver Komplikationen [4]. Der Nachweis dieser Autoantikörper reicht in der Regel aus, um die PBC-Diagnose zu bestätigen, eine Biopsie ist dann nicht notwendig. Eine Leberbiopsie ist nur dann indiziert, wenn aufgrund fehlender PBC-spezifischer Antikörper die Diagnose unklar bleibt, oder eine koexistente Lebererkrankung vermutet wird [4].

Die PBC verursacht keine typischen Anomalien der Morphologie der Leber, die mit bildgebenden Verfahren festgestellt werden könnten [1]. Daher dient die bildgebende Diagnostik der PBC im Rahmen der Erstdiagnostik vor allem zum Ausschluss weiterer Erkrankungen, wie beispielsweise obstruierenden Gallengangserkrankungen [4, 10]. Im

abdominalen Ultraschall können mechanische Obstruktionen der Gallenwege, Massenläsionen (innerhalb und außerhalb der Leber) und Anomalien der Gallenblase ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse sind jedoch vom Arzt abhängig und Anomalien der Gallengänge können übersehen werden [1]. Im Verlauf der Erkrankung kann die Ultraschalluntersuchung verwendet werden, um Anzeichen einer fortgeschrittenen PBC zu erkennen, die anderen chronischen Lebererkrankungen ähneln, beispielsweise fokale Leberläsionen, portale Hypertension, Splenomegalie oder Aszites [1]. Bis zu 97% der Patienten mit PBC weisen abdominelle Lymphknotenvergrößerungen auf [4].

Histologisch zeigt sich die PBC als portale Entzündung mit Destruktion der kleinen intrahepatischen Gallenwege im Sinne florider Gangläsionen. Auch Gallengangsepithelien können degenerative Veränderungen aufweisen und Plasmazellinfiltrate können vorkommen [4]. Hepatische Granulombildung gilt als typisches Zeichen der PBC [4], kann jedoch auch bei anderen chronisch-entzündlichen Leber- oder Systemerkrankungen sowie bei Medikamentenreaktionen auftreten [21]. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer Reduktion sowie dem Verlust kleiner Gallengangsepithelien und zu fortschreitender Fibrose bis hin zu einer Leberzirrhose [4].

Eine Leberbiopsie gehört nicht zur Routine der Diagnosestellung. Eine Indikation besteht, bei unklarer Diagnose, respektive möglichen koexistenten Lebererkrankungen (beispielsweise nicht-alkoholische Fettleberhepatitis oder toxische Leberschädigung), aber auch bei Patienten, die deutlich erhöhte Aminotransferasen, respektive ein deutlich erhöhtes IgG zeigen, sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden, um ein Variantensyndrom mit einer Autoimmunhepatitis auszuschließen [1, 4, 21]. Bei der PBC sind die typischen histologischen Veränderungen in der Leber oft segmental, respektive heterogen ausgeprägt, so dass die Diagnosestellung im Rahmen der Leberbiopsie erschwert sein kann [4, 25]. Ergänzend kann zur Einschätzung der Schädigung und des Verlusts der Gallengangsepithelien eine Cytokeratin (CK)7- oder CK19-Färbung durchgeführt werden. Diese kann zur Befundeinordnung auch in Abwesenheit anderer typischer Veränderungen beitragen [4].

Da die PBC häufig nur stellenweise auftritt und speziell im frühen Krankheitsstadium möglicherweise noch keine typischen Merkmale aufweist, müssen klinische und immunologische Merkmale mit dem histologischen Befund kombiniert werden [10].

Zur Einschätzung des Schweregrades (Staging) der Erkrankung aber auch im Hinblick auf prognostische Einschätzungen gilt die Lebersteifigkeitsmessung (LSM) mittels vibrationskontrollierter transients Elastografie (Fibroscan) als am besten validiertes Verfahren [4]. Zur Einteilung der PBC ist die histologische Evaluation in die Stadien 1-4 gebräuchlich [25]:

- Stadium 1: Histologischer Schlüsselbefund der portal konzentrierten Entzündung ist eine chronische, nicht-eitrige, destruierende Cholangitis mit lymphoepithelialen Läsionen, Plasmazellen und gallengangsbezogenen Granulomen. Die Entzündung betrifft punktuell zunächst einzelne Gallengänge bzw. Portalfelder. Daher können in frühen Stadien auch bei wegweisenden serologischen Befunden die kennzeichnenden histologischen Veränderungen fehlen oder bei isolierter rundzelliger Infiltration eines einzelnen Portalfeldes erst in erforderlichen Schnittstufen hervortreten.
- Stadium 2: Der Prozess überschreitet die Portalfeldergrenzen mit lymphoplasmazellulärer Infiltration (lymphozytäre Interfaceaktivität) oder neoduktulären Proliferaten, periduktulären Fibrosen und Cholestase. Die Cholestase geht mit fedriger Degeneration der Hepatozyten, Mallory-Denk-Körpern, Ablagerungen von kupferassoziertem Protein oder histochemisch nachweisbarer Kupferretention einher.
- Stadium 3: Fibrose mit Septenbildung, Gallengangsreduktion, Abnahme der Entzündung.
- Stadium 4: Biliäre Zirrhose, Duktopenie, Cholestase

Zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien wird der Child Pugh Score (auch Child-Turcotte-Pugh-Score) verwendet. Die Stadienzuteilung erlaubt eine bessere Therapieanpassung und Abschätzen der Prognose des Patienten sowie eine Dringlichkeitseinschätzung im Rahmen von geplanten Lebertransplantationen. Anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte [Serum-Bilirubin, gesamt; Serum-Albumin; INR] und zwei klinische Befunde [Aszites in der Sonografie; Grad der hepatischen Enzephalopathie]) wird eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5-15 erreicht werden kann. Anhand der Punkte erfolgt dann eine Einteilung in die Stadien A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte). Eine alternative Klassifikation bietet der MELD-Score [26].

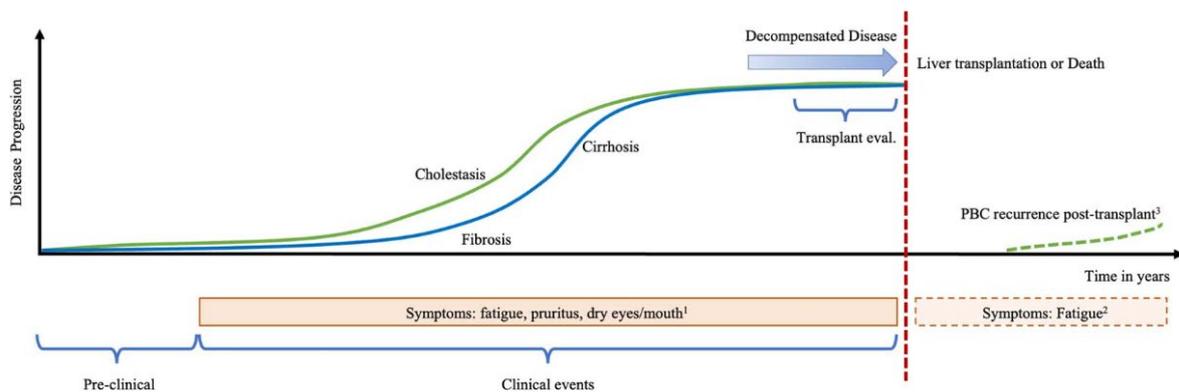


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der primär biliären Cholangitis (PBC)

Quelle: [9]

Die meisten Patienten mit PBC werden im asymptomatischen Stadium diagnostiziert. Bei unbehandelten Patienten ist meist ein Fortschreiten der Lebererkrankung unvermeidlich, wobei Fibrose und Zirrhose als Folge der entzündlichen und cholestatischen Prozesse auftreten. Die kumulative Inzidenz größerer nicht-neoplastischer Leberkomplikationen wird nach 15 Jahren Nachbeobachtung mit 15% angegeben. Eine Lebertransplantation ist die einzige kurative Behandlungsoption für Patienten mit dekompensierter Erkrankung und abnehmender Leberfunktion. Bei 20-40% der Patienten nach einer Transplantation tritt die PBC erneut auf. Die Symptome korrelieren nicht mit dem Grad der Cholestase oder Fibrose, obwohl Patienten mit einer schwereren Erkrankung im Allgemeinen zu mehr Symptomen neigen. Fatigue verschwindet nach der Transplantation möglicherweise nicht vollständig, selbst wenn keine erneute Erkrankung auftritt.

1: Die Symptome korrelieren nicht mit dem Krankheitsstadium und können zu jedem Zeitpunkt auftreten.

2: Fatigue kann auch nach einer Lebertransplantation fortbestehen.

3: Die Häufigkeit der PBC nach einer Lebertransplantation ist in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich (9%-61%)

PBC=Primär biliäre Cholangitis

Verlauf und Prognose

Auch wenn im frühen Stadium das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose mit ihren Komplikationen wie portale Hypertension oder HCC bei Patienten mit PBC als gering eingeschätzt wird [1], ist bei unbehandelten Patienten in der Regel ein Fortschreiten der Lebererkrankung unvermeidlich, wobei Fibrose und Zirrhose als Folge der entzündlichen und cholestatischen Prozesse auftreten.

Im Krankheitsverlauf sollten daher, speziell im ersten Jahr nach Diagnosestellung, regelmäßige klinische und laborchemische Überwachungen des Patienten erfolgen. Im weiteren Verlauf kann die Überwachung risikoadaptiert erfolgen. Auch nicht-invasive Parameter/Scores bzw. Elastografieverfahren sollten im Verlauf zur Prognoseabschätzung und Überwachung herangezogen werden. Besteht der Verdacht auf höhergradige Fibrose in der Elastografie oder kommt es zu keinem biochemischem Therapieansprechen, kann eine Überwachung mittels Ultraschall durchgeführt werden [1].

Analog zu anderen Lebererkrankungen können auch autoimmune Lebererkrankungen zum terminalen Leberversagen führen und eine Lebertransplantation notwendig machen. Daher sollen PBC-Patienten im Stadium der Leberzirrhose, die generell für eine Lebertransplantation in Frage kommen, spätestens in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn entweder der MELD-Score ≥ 15 ist oder, unabhängig vom MELD-Score, Komplikationen der Zirrhose auftreten [4].

Darüber hinaus kann sich die PBC auch nach Lebertransplantation wieder in der Transplantationsleber manifestieren, was damit zusammenhängt, dass es sich bei der PBC um eine systemische Erkrankung handelt. Dies ist bei bis zu 40% der Patienten der Fall. Speziell für junge Patienten ist dies relevant, da diese Patienten eine vergleichsweise sehr lange Lebenszeit mit dem Transplantat erwartet [4].

Es werden unterschiedliche Risikofaktoren beschrieben, die mit einer ungünstigen Prognose, respektive Krankheitsprogression, Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation, assoziiert werden. Primär werden nicht optimales Ansprechen auf eine UDCA-Therapie, jüngeres Alter (<50 Jahre) bei Erstdiagnose und Hinweise auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium genannt. Als weitere Risikofaktoren gilt neben dem Nachweis von anti-gp210-Antikörpern und Komorbiditäten auch das männliche Geschlecht. Es wird allerdings vermutet, dass bei Männern die PBC oftmals erst spät diagnostiziert wird und das deshalb fortgeschrittenere Krankheitsstadium bei Erstdiagnose primär zu einer schlechteren Prognose führt [4].

Therapie

Ziel der lebenslangen Behandlung der PBC ist es, ein Fortschreiten der Lebererkrankung zu verhindern, respektive zu verlangsamen, und die mit der Krankheit verbundenen Symptome zu lindern, die die Lebensqualität der Patienten einschränken.

Als Standardtherapie der PBC wird UDCA, meist lebenslang, verabreicht [4]. Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit UDCA ansprechen, haben ein erhöhtes Risiko der Krankheitsprogression. Zur Behandlung dieser Patienten wird unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, des Alters des Patienten, der Symptomlast und den zusätzlichen therapeutischen Effekten der Substanzen eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA empfohlen [4]. Als Zweitlinientherapie stehen aktuell die zugelassenen Substanzen SEL und Elafibranor zur Verfügung. Für Obeticholsäure (OCA) wurde in der EU die Zulassung zurückgerufen und es steht zur Behandlung der PBC kommerziell nicht mehr zur Verfügung¹.

Mit SEL steht im hier relevanten Anwendungsgebiet ein Wirkstoff zur Verfügung, der in der Zweitlinientherapie sowohl die Krankheitsprogression effektiv hemmt als auch das damit einhergehende, sehr belastende Symptom Pruritus signifikant mildert.

Zielpopulation

SEL wird angewendet für die Behandlung der PBC in Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen [28].

¹ Die Europäische Kommission hat nach Prüfung der verfügbaren Daten durch den Ausschuss für Humanarzneimittel die bedingte Zulassung von OCA am 30. August 2024 in der EU widerrufen, da der Nutzen des Arzneimittels seine Risiken nicht überwiegt. Nach einer vorübergehenden Aussetzung dieser Entscheidung vom 4. September 2024 ist der Widerruf der bedingten Zulassung von OCA durch die Europäische Kommission seit dem 26. November 2024 wieder in Kraft [27].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die PBC ist eine chronisch-entzündliche, autoimmun-vermittelte, cholestatische Lebererkrankung, die unbehandelt zu irreversibler Fibrose und einer biliären Zirrhose im Endstadium sowie Tod fortschreitet [1]. Es existiert keine ursächliche Therapie der PBC. Ziel der lebenslangen Behandlung ist es, ein Fortschreiten der Lebererkrankung zu verhindern, respektive zu verlangsamen, und die mit der Krankheit verbundenen Symptome zu lindern, die die Lebensqualität der Patienten einschränken.

Als medikamentöse Standardtherapie der PBC wird UDCA, meist lebenslang, verabreicht. Ein Großteil der Patienten mit PBC zeigt ein gutes Ansprechen darauf. Insbesondere zu Therapiebeginn kann es dabei zu einer erhöhten Stuhlfrequenz kommen. Da Nebenwirkungen meist auf Zusatzstoffe in der Tablette zurückzuführen sind, kann bei Unverträglichkeit versuchsweise auf ein Präparat eines anderen Herstellers gewechselt werden [4]. UDCA erhöht den biliären Pool hydrophiler Gallensäuren, fördert die Gallensäure-abhängige, bicarbonatreiche Choleresis (Hochregulierung der Expression von AE2) und reduziert gleichzeitig die Apoptose der Cholangiozyten [9, 13]. Neben der Reduktion der prognostisch wichtigen und für die Beurteilung des Therapieansprechens etablierten Laborparameter ALP und Bilirubin wurde unter UDCA auch die Leberhistologie positiv beeinflusst und die histologische Progression verzögert [4]. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung verbesserte sich unter der Therapie mit UDCA zudem das transplantationsfreie Überleben. Biochemische Ansprechraten liegen in großen internationalen Kohorten zwischen 50% (Paris-II-Kriterien) und 83% (GLOBE-Score). Ein Ansprechen auf die UDCA-Therapie sollte spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn beurteilt werden, insbesondere durch die Routinelaborparameter ALP, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin. Eine regelmäßige Überwachung der Laborparameter idealerweise durch zusätzliche LSM ist notwendig, um ein Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen [4].

Bei unzureichendem Therapieansprechen auf die UDCA-Therapie steigt das Risiko für Krankheitsprogression, Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation [4]. Diese Patienten sollten, wenn das Risiko der Krankheitsprogression besteht, eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA erhalten. Die Zweitlinientherapie sollte unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, des Alters des Patienten, der Symptomlast und den zusätzlichen therapeutischen Effekten der Substanzen erfolgen [4]. Als Zweitlinientherapie stehen aktuell die zugelassenen Substanzen SEL und Elafibranor zur Verfügung. OCA steht in der EU zur Behandlung der PBC nicht mehr zur Verfügung¹.

Der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR)- α/δ -Agonist Elafibranor wurde am 19. September 2024 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [29]. Die Normalisierung der ALP, die mit einem verbesserten transplantationsfreien Überleben in Verbindung gebracht wird, trat bei einem größeren Anteil der Patienten unter Elafibranor-Therapie auf, im Vergleich zu den Patienten unter Placebo [30]. Basierend auf dem Fragebogen Worst Itch Numeric Rating Scale (NRS) zeigte sich keine signifikante Verbesserung für den Pruritus; Analysen sekundärer Endpunkte zeigten eine mögliche Verringerung des mittelschweren bis schweren Pruritus, gemessen mittels des PBC-40-Fragebogens und der 5-D Pruritus-Skala, nach 52 Wochen Behandlung mit Elafibranor. Unerwünschte Ereignisse waren überwiegend gastrointestinaler Natur, einschließlich Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Die Mehrzahl der UE war von leichter oder mäßiger Intensität. Auch erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte und Muskelverletzungen traten unter Elafibranor häufiger auf als unter Placebo. Diese erhöhten Werte waren bei zwei Patienten mit Myalgien verbunden [30].

Mit SEL steht im hier relevanten Anwendungsgebiet nun eine weitere Therapieoption zur Verfügung. SEL ist ein potenter und hochselektiver PPAR- δ -Agonist mit entzündungshemmenden und anticholestatischen Eigenschaften [31, 32], der an mehreren Stellen die Gallensäure-Homöostase, darunter die Cholesterol-Biosynthese und die Aufnahme von Cholesterol aus der Nahrung beeinflusst [31, 33]. Im Gegensatz zu PPAR- α , dessen Expression in der Leber hauptsächlich auf Hepatozyten beschränkt ist, zeichnet sich PPAR- δ durch seine breite Aktivität in Hepatozyten, Cholangiozyten, Kupffer-Zellen und hepatischen Sternzellen aus. Seine Aktivierung in diesen Zellen hat Auswirkungen auf das Fortschreiten der PBC, da er eine entscheidende Rolle in der Gallensäure-Homöostase spielt und entzündungshemmende Eigenschaften hat [33, 34]. Die Ergebnisse zu SEL aus zwei Phase III-Studien zeigen über das biochemische Ansprechen die Verringerung der Marker für Cholestase, Leberschäden und Entzündungen durch SEL und belegen so die entzündungshemmenden Wirkungen von PPAR- δ -Agonisten [35, 36]. Besonders hervorzuheben ist, dass die Therapie mit SEL bei Patienten mit PBC neben dem biochemischen Ansprechen zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Pruritus führt [31, 35, 36]. Speziell Pruritus gilt als schwerwiegendes und belastendes Symptom der Erkrankung und kann häufig nicht zufriedenstellend therapiert werden, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann. Bei den UE, insbesondere im Hinblick auf Muskeln oder Nieren, zeigten sich keine Sicherheitsbedenken [35, 36].

Wie bereits beschrieben werden unterschiedliche Risikofaktoren mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Primär wird in diesem Zusammenhang ein suboptimales Ansprechen auf UDCA genannt [4, 10]. Entsprechend besteht insbesondere bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen, ein erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression.

Mit SEL erhalten diese Patienten eine neue Behandlungsoption, die nachweislich die Lebensqualität erhält, indem Cholestase und Entzündung gelindert werden und so die Krankheitsprogression effektiv verlangsamt und das damit einhergehende, sehr belastende Symptom Pruritus signifikant gemildert wird.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von PBC ist leider beschränkt. Da es sich bei PBC um eine seltene Erkrankung handelt [4] finden sich Angaben zur Prävalenz und Inzidenz im Orphanet (<https://www.orpha.net/de>). Es handelt sich hierbei um eine Ressource mit dem Ziel, das Wissen um seltene Krankheiten zu sammeln und zu erweitern, um so Diagnose, Versorgung und Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten zu verbessern.

Allerdings sind aktuell nur europäische und keine deutschen Daten zur PBC enthalten. Daher wird, soweit verfügbar, auf deutsche bevölkerungsbasierte Untersuchungen zurückgegriffen und die Orphanet-Daten werden zur Einordnung der Prävalenz und Inzidenz der PBC ergänzend herangezogen.

Prävalenz der PBC

Laut Orphanet wird, basierend auf Daten aus Spanien, Island, den Niederlanden, Finnland, dem Vereinigten Königreich und Griechenland, europaweit von einer Punktprävalenz von 1-5/10.000 Einwohnern ausgegangen [37]. Die ermittelte Punktprävalenz in einer zwischen 2000 und 2008 durchgeführten Beobachtungsstudie lag in den Niederlanden bei 13,2 pro 100.000 Einwohnern [38]. Die European Association for the Study of the Liver Leitlinie zur PBC spricht von einer Prävalenz von 1,9-40,2 pro 100.000 Einwohner [1].

Für Deutschland steht eine umfassende Analyse von 8,1 Millionen Versichertendaten der Techniker Krankenkasse bezüglich der Prävalenz und rezeptierten Medikation von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen in Deutschland im Zeitraum 2011-2014 zur Verfügung. Im Rahmen dieser Analyse wurde zwischen 2011-2014 eine Prävalenz von 28,2 (2011) bis 36,9 (2014) pro 100.000 Einwohner ermittelt [39]. Eine weitere Analyse von Versichertendaten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen mit ca. 4,8 Mio. Versicherten kommt zu dem Ergebnis, dass bei 1.098 Patienten (0,023%) die gesicherte Diagnose PBC vorlag (2010-2013) [40]. Legt man eine Bevölkerungszahl von durchschnittlich 80.842.678 Bürgern in Deutschland in den Jahren 2010-2013 zugrunde [41], dann erhält man einen Anteil von 18,6 pro 100.000 Einwohner. Die aktuellsten Daten liefert der kürzlich veröffentlichte Versorgungsatlas-Bericht Nr. 24/05 des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland zur Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012-2022 [42]. Dem Bericht ist eine steigende rohe Prävalenz zwischen 2012

(0,023%) und 2022 (0,041%) zu entnehmen [42]. Legt man eine Bevölkerungszahl von 84.669.326 Bürgern in Deutschland im Jahr 2023 zugrunde [43], dann erhält man zwischen 19.474 und 34.714 Patienten mit PBC in Deutschland.

Diese Angaben für Deutschland spiegeln sich in etwa in der von der S3-Leitlinie angegebenen, sehr breit angelegten Spanne von 1,9 bis 40 pro 100.000 Einwohner wider [4].

Inzidenz der PBC

Auch zur Inzidenz finden sich Angaben im Orphanet: Europaweit wird von einer Inzidenz von 1-9/100.000 Einwohner ausgegangen [37]. Die europäische Leitlinie zur PBC spricht von einer Inzidenz von 1-2 pro 100.000 Einwohner [1]. Eine große britische Studie, die im Nordosten Englands durchgeführt wurde, geht von einer Jahresinzidenz der definitiven oder wahrscheinlichen Erkrankung von 2-3/100.000 Einwohner aus [10].

Geschlechts- und Altersverteilung

Charakteristisch ist, dass Frauen deutlich häufiger erkranken als Männer. Allerdings wird – vermutlich aufgrund zunehmender Sensibilisierung – von einem steigenden Anteil männlicher Patienten mit PBC über die letzten Jahre berichtet [39, 44]. Während in der aktuellen S3-Leitlinie noch davon ausgegangen wird, dass etwa 90% der betroffenen Patienten weiblich sind [4], gibt es inzwischen Angaben mit einer Prävalenz in Europa im Verhältnis 5:1 für Frauen, die Inzidenz wird hier mit 4:1 angegeben [45].

Im Hinblick auf das Alter handelt es sich bei der PBC typischerweise um eine Erkrankung älterer Patienten, die meisten Patienten erkranken um das 5. Lebensjahrzehnt [4, 10]. Unter 25 Jahren tritt PBC im Prinzip nicht auf [9].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
SEL	6.765-13.467	5.933-11.811
Quelle: [46] GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, SEL=Seladelpar		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Wie bereits beschrieben ist die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der PBC in Deutschland begrenzt. Die Herleitung der Zielpopulation basiert – sofern möglich – auf deutschen sowie europäischen bevölkerungsbasierten Untersuchungen und wird durch weitere Literatur ergänzt.

Anteil der Patienten mit PBC in Deutschland

Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit PBC in Deutschland wird primär der kürzlich publizierte Versorgungsatlas-Bericht Nr. 24/05 des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland zur Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022 herangezogen [42]. Ergänzend sowie zur Einordnung wird die umfassende Analyse von 8,1 Millionen Versichertendaten der Techniker Krankenkasse bezüglich der Prävalenz und rezeptierten Medikation von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen in Deutschland von 2011-2014 ebenfalls genannt [39]. Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die daraus ermittelten Anteile zur Prävalenz der PBC in Deutschland.

Im Rahmen des Versorgungsatlas-Berichts Nr. 24/05 wurden Versicherte mit Autoimmunerkrankungen anhand der Diagnosecodes gemäß der Deutschen Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision identifiziert. Insgesamt wurden 30 Autoimmunerkrankungen untersucht. Die Studienpopulation (weibliche und männliche gesetzlich Versicherte jeden Alters) variierte zwischen 68.959.472 Versicherten im Jahr 2012

und 73.241.305 Versicherten im Jahr 2022. Dem Bericht ist eine ansteigende rohe Prävalenz zwischen 2012 (0,023%) und 2022 (0,041%) zu entnehmen [42].

Ein Anstieg der Prävalenz ist auch der Analyse von 8,1 Millionen Versichertendaten der Techniker Krankenkasse bezüglich der Prävalenz und rezeptierten Medikation von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen in Deutschland im Zeitraum 2011-2014 zu entnehmen: 28,2 (2011) und 36,9 (2014) pro 100.000 Einwohner [39].

Tabelle 3-2: Prävalenz der PBC in Deutschland

Quelle	Jahr	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Patienten mit PBC in Deutschland ^a
Versorgungsatlas-Bericht Nr. 24/105, 2024 [42], Seite 10, Tabelle 4	2012	23,00	19.474
	2022	41,00	34.714
Sebode et al., 2020 [39], Seiten 432, 433 Tabelle 1, 435	2011	28,20	23.877
	2014	36,90	31.243

a: Berechnet für eine Bevölkerungszahl von 84.669.326 Bürger in Deutschland im Jahr 2023 [43]
PBC=Primär biliäre Cholangitis

Legt man eine Bevölkerungszahl von 84.669.326 Bürgern in Deutschland im Jahr 2023 zugrunde [43], erhält man, basierend auf den Angaben in Tabelle 3-2, eine Spanne von 19.474-34.714 Patienten mit PBC in Deutschland.

Die Zielpopulation umfasst sowohl Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, als auch Patienten, die UDCA nicht vertragen. Daher wird im nächsten Schritt die Population in Hinblick auf die Eignung für eine UDCA-Therapie betrachtet.

a) Berechnung der Patienten mit PBC getrennt nach Eignung für eine UDCA-Therapie

Die Zielpopulation von SEL umfasst Patienten mit PBC, die UDCA nicht vertragen. Eine Intoleranz gegenüber UDCA bedeutet, dass Patienten entweder aufgrund dessen UDCA nicht bekommen konnten oder die UDCA-Therapie aufgrund der Intoleranz abbrechen mussten. Es wurden drei Quellen mit Angaben zum Anteil der Patienten identifiziert, die für eine UDCA-Therapie ungeeignet sind. Im Folgenden werden diese Quellen erläutert und ihre Unsicherheiten dargestellt.

- Laut dem Bewertungsverfahren zu OCA sind belastbare Zahlen zur Berechnung der Patienten, die ungeeignet für eine UDCA-Therapie sind, aus der verfügbaren Literatur schwer zu identifizieren. Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass der im Dossier zu OCA angegebene Anteil (1,0-2,0%) auf Expertenmeinungen basiert und nicht mit Quellen hinterlegt wird. Ungeachtet dessen wurde die darauf basierende berechnete Zielpopulation vom G-BA im Beschluss übernommen [47].

- In einer internationalen Kohortenstudie mit Patienten aus der Datenbank der Global PBC Study Group aus acht Ländern in Europa und Nordamerika wurden sowohl mit UDCA behandelte als auch nicht-behandelte Patienten eingeschlossen. Von den 3.902 eingeschlossenen Patienten wurden 373 Patienten (9,6%) nicht mit UDCA behandelt [48]. Allerdings wurden hier Patienten eingeschlossen, die UDCA nicht bekommen haben, obwohl sie dafür geeignet gewesen wären. Dies wird damit begründet, dass zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien keinen Unterschied im lebertransplantationsfreien Überleben zwischen UDCA und Placebo aufzeigen konnten. Der Nutzen von UDCA wurde daraufhin von der Cochrane Hepatobiliary Group in Frage gestellt [48], was dazu geführt haben könnte, dass UDCA trotz Indikation nicht eingesetzt wurde. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass der in der Studie angegebene Anteil der Patienten mit PBC, die nicht für eine UDCA-Therapie geeignet waren, eine Überschätzung darstellt und wird nicht zur Berechnung herangezogen.
- In einer italienischen Studie wurden alle Patienten, die wegen PBC behandelt wurden, ohne weitere Ein- oder Ausschlusskriterien aus 34 Hepatologie- und Gastroenterologiezentren in Italien eingeschlossen. Von den insgesamt 713 Patienten mit PBC wurde bei 4,0% UDCA aufgrund von Unverträglichkeiten abgesetzt [49]. Es wird entsprechend für die Berechnung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass 4,0% der Patienten UDCA nicht vertragen.

Zusammenfassend wird – aufgrund der genannten Unsicherheiten – für den Anteil der Patienten mit PBC, die eine UDCA-Unverträglichkeit aufweisen, von einer breiten Spanne zwischen 1,0-4,0% ausgegangen (siehe Tabelle 3-4). Basierend auf diesen Zahlen wird der Anteil der Patienten mit PBC berechnet, die ungeeignet für eine UDCA-Therapie sind (siehe Tabelle 3-3).

Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass 96,0-99,0% der Patienten für eine UDCA-Therapie geeignet sind. Darauf basierend wird der Anteil an Patienten ermittelt, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine UDCA-Therapie aufweisen (Abschnitt b)).

Tabelle 3-3: Anteil der deutschen Patienten mit PBC, Darstellung der Patienten getrennt nach Eignung für eine UDCA-Therapie

Anteil der Patienten mit PBC ^a		Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die ungeeignet für eine UDCA-Therapie sind		Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die geeignet für eine UDCA-Therapie sind	
Minimum	Maximum	Minimum (1,0% ^b)	Maximum (4,0% ^c)	Minimum (96,0% ^c)	Maximum (99,0% ^b)
19.474	34.714	195	1.389	18.695	34.367
a: [42], Seite 10, Tabelle 4 b: [47], Seite 69 c: [49], Seite 3 PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure					

b) Anteil Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie

Die Zielpopulation von SEL umfasst ebenfalls Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf eine UDCA-Therapie ansprechen. Ein nicht ausreichendes Ansprechen auf eine UDCA-Therapie impliziert, dass diese Patienten grundsätzlich für eine UDCA-Therapie in Frage kommen. Daher wird zur Berechnung davon ausgegangen, dass alle Patienten, die nicht als ungeeignet für eine UDCA-Therapie eingestuft wurden (siehe Abschnitt a)), für eine UDCA-Therapie geeignet sind (96,0-99,0%) (siehe Tabelle 3-3).

Darauf basierend wird der Anteil der Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie ermittelt.

In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Angaben:

- In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von UDCA bei der Behandlung der PBC bewertet (UDCA: 89 Patienten, Placebo: 91 Patienten). Nach einer 6-monatigen UDCA-Therapie zeigten 4 von 36 Patienten unter UDCA-Therapie (11%) ein unzureichendes Ansprechen, definiert als ALP <2x oberer Normwert [50].
- In einer Analyse, basierend auf Daten der Global PBC Study Group, wurden sowohl mit UDCA behandelte als auch nicht-behandelte Patienten mit einer gemäß den international anerkannten Leitlinien diagnostizierten PBC eingeschlossen. Von den 3.529 mit UDCA behandelten Patienten hatten 3.433 eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten. Von diesen 3.433 Patienten wurden 733 Patienten (21,4%) ein Jahr nach Beginn der UDCA-Therapie gemäß dem GLOBE-Score als inadäquate Responder eingestuft [48].
- In einer Erhebung des deutschen PBC-Registers sprachen von 515 rekrutierten Patienten 121 Patienten inadäquat auf die Erstlinientherapie mit UDCA an (35,1%). Bei dem deutschen PBC-Register handelt es sich um ein nationales Register, mit dem Ziel, klinische Charakteristika von Patienten mit PBC und deren medikamentöse Therapien zu beschreiben. In dem vorliegenden Bericht wurden drei Subgruppen innerhalb des Registers definiert: Patienten mit adäquatem Ansprechen auf UDCA nach den Paris-II-Kriterien, Patienten mit inadäquatem Therapieansprechen und neu diagnostizierte Patienten [51].

Weitere Angaben nennen 20-40% an Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen [6, 52], respektive etwa 60% der Patienten mit einem Ansprechen auf die UDCA-Therapie, abhängig davon, wie das Ansprechen auf die Behandlung definiert wird [53]. In diesem Zusammenhang wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten während der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu OCA angemerkt, dass etwa 30% der Patienten trotz UDCA-Therapie keinen zufriedenstellenden Abfall der ALP aufweisen [47]. Diese Angabe entspricht in der Größenordnung dem Ergebnis aus dem deutschen PBC-Register.

Neben der sehr begrenzten Datenlage zur PBC in Deutschland generell und der Schwierigkeit aktuelle Analysen zu identifizieren, ergeben sich bei der Ermittlung des Anteils der Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie weitere Unsicherheiten aufgrund der unterschiedlichen Betrachtungszeiträume und der unterschiedlichen Kriterien für die Definition des biochemischen Ansprechens auf die UDCA-Therapie in den Studien. Laut der AILE-Leitlinie liegen die biochemischen Ansprechraten auf UDCA in großen internationalen Kohorten zwischen 50% (Paris-II-Kriterien) und 83% (GLOBE score) [4].

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird zur Berechnung des Anteils der Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf eine UDCA-Therapie ansprechen, die Angabe des deutschen PBC-Registers herangezogen (35,1%).

Tabelle 3-4: Anteil der deutschen Patienten mit PBC mit einem nicht ausreichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie

Anteil der deutschen Patienten mit PBC die geeignet für eine UDCA-Therapie sind		Davon Patienten mit einem nicht ausreichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie	
Minimum (96,0% ^a)	Maximum (99,0% ^b)	Minimum (35,1% ^c)	Maximum (35,1% ^c)
18.695	34.367	6.570	12.079
a: [49], Seite 3 b: [47], Seite 69 c: [51], Seite 1.935, Tabelle 1 PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure			

Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen

Basierend auf den in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 berechneten Patientenzahlen wird die Zielpopulation der Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen, ermittelt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen

Anteil der deutschen Patienten mit PBC, die ungeeignet für eine UDCA-Therapie sind		Anteil der deutschen Patienten mit PBC mit einem nicht ausreichenden Ansprechen auf eine UDCA-Therapie		Zielpopulation (Summe)	
Minimum (1,0% ^a)	Maximum (4% ^b)	Minimum (35,1% ^c)	Maximum (35,1% ^c)	Minimum	Maximum
195	1.389	6.570	12.079	6.765	13.467
a: [47], Seite 69 b: [49], Seite 3 c: [51], Seite 1.935, Tabelle 1 PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure					

Legt man 74.257.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2023 (Stand: August 2024) gesetzlich krankenversichert waren [54] und eine Bevölkerungszahl von 84.669.326 Bürgern in Deutschland im Jahr 2023 zugrunde [43], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,7% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-6: Anteil der GKV-Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen

Zielpopulation (Summe)		% - Anteil gesetzlich krankenversicherter Bürger (87,7%)	
Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
6.765	13.467	5.933	11.811
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure			

Basierend darauf ergibt sich für die GKV eine Spanne von 5.933-11.811 GKV-Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen, und für eine Therapie mit SEL in Frage kommen. Die ermittelte Zielpopulation ist aufgrund der begrenzten Datenlage mit einer generellen Unsicherheit behaftet, so dass potentiell eine Unter- oder Überschätzung der Patientenzahl möglich ist.

Diese Zahlen sind höher als die im OCA-Dossier von 2017 akzeptierte Zielpopulation von 1.050-7.336 Patienten. Wie bereits erläutert ist die Prävalenz der PBC in den letzten Jahren gestiegen, dies spiegelt sich auch in der aktuellen Literatur wider. Des Weiteren wurde abweichend vom OCA-Dossier der Anteil der Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen, auf Basis aller Patienten ermittelt, die für eine UDCA-Therapie in Frage kommen (96,0-99,0%) und nicht auf Basis der Patienten, die eine UDCA-Therapie erhielten (84,5%).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits beschrieben wird von einem Anstieg der Prävalenz im Laufe der Zeit berichtet. Aus dem Versorgungsatlas-Bericht (2024) geht ein Anstieg der Prävalenz im Zeitraum 2012-2022 um 68% hervor [42] (Seite 2). Sebode et al. (2020) berichten im Beobachtungszeitraum 2011-2014 von einer steigenden Prävalenz um 36,9% (Seite 433, Tabelle 1). Dabei wurde festgestellt, dass der Anteil der männlichen Patienten mit PBC stärker wächst als der Anteil der erkrankten Frauen. Es wird vermutet, dass die starke Zunahme der PBC innerhalb von vier Jahren unter anderem auch eine Folge des zunehmenden Bewusstseins für diese Erkrankung sein kann und möglicherweise nicht nur das Ergebnis einer zunehmenden Prävalenz [39]. Insgesamt wird die Ursache der steigenden Prävalenz der letzten Jahre in der Kombination mehrerer Faktoren gesehen: Einerseits kam es aufgrund eines zunehmenden Bewusstseins zu einer besseren Früherkennung und Datenerfassung. Auch führt das gestiegene Bewusstsein für die PBC dazu, dass diagnostische Untersuchungen schneller zugänglich werden. Ein weiterer

Faktor für die steigende Prävalenz ist die nach der Einführung von UDCA gestiegene Überlebenszeit der Patienten [44, 45].

Das erhöhte Bewusstsein über die letzten Jahre zusammen mit einer frühen Diagnosestellung auch bei asymptomatischen Patienten hat zu einer immer früheren Behandlung der Patienten geführt, wodurch die Progression der Erkrankung bei einer Vielzahl von Patienten verhindert werden konnte. Hierzu trägt auch die Zulassung neuer wirksamer Arzneimittel wie SEL im Anwendungsgebiet bei. Immer weniger Menschen mit PBC benötigen heute eine Transplantation und auch die Lebenserwartung wird heute wesentlich optimistischer eingeschätzt als früher – viele Patienten leben bereits seit Jahrzehnten mit ihrer Erkrankung. Als Folge davon wird inzwischen über die letzten Jahre eine relativ stabile Inzidenz berichtet, wie beispielsweise in einer Studie zu Inzidenz und Prävalenz der PBC in den europäischen Ländern. Im Zeitraum von 2000-2020 wurde hier eine gepoolte jährliche Inzidenzrate von 1,87 pro 100.000 Einwohnern ermittelt [45] (Seite 1). Darauf basierend wird für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2026-2030 ebenfalls von einer konstant bleibenden Inzidenz von 1,87 pro 100.000 Einwohnern ausgegangen.

Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Zeitraum von 2026-2030

Jahr	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	
2026	6.416	12.350
2027	6.898	12.888
2028	7.380	13.427
2029	7.863	13.966
2030	8.345	14.505

a: Eine Verringerung der Prävalenz durch Sterbefälle wird bei dieser Annäherung nicht berücksichtigt, was zu einer leichten Überschätzung führt. Ausgangsbasis der Berechnung sind der Anteil der GKV-Versicherten und die Bevölkerungszahl von 2023.
Quelle: [46]
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PBC=Primär biliäre Cholangitis

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Beträchtlich	5.933-11.811
	Patienten mit PBC und moderat-schwerem Pruritus (Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) zu Baseline	Erheblich	2.213-4.406 ^a
<p>a: Die Anzahl der Patienten mit PBC und moderat-schwerem Pruritus (Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) wird auf Basis des Anteils dieser Patienten in der Studie RESPONSE berechnet (37,3%, Modul 4A, Tabelle 4-10: 72 von 193 Patienten mit Pruritus NRS ≥ 4 Punkte). GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, NRS=Numerical Rating Scale, PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodeoxycholsäure</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Die Anzahl der Patienten mit PBC und moderat-schwerem Pruritus (Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) wird auf Basis des Anteils dieser Patienten in der Studie RESPONSE berechnet (37,3%, Modul 4A, Tabelle 4-10: 72 von 193 Patienten mit Pruritus NRS ≥ 4 Punkte).

Aufgrund der im vorliegenden Modul dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A wurde der Zusatznutzen von SEL für die in Tabelle 3-1 genannte Patientengruppe bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte

orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind der deutschen Leitlinie sowie europäischen und internationalen Leitlinien sowie ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen entnommen. Die Daten zur Epidemiologie von PBC in Deutschland basieren auf ausgewählter Literatur.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-72.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V“, Anlage 2 Nr. 6. Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit biliärer Zirrhose. 17. September 2009.
- [3] Horwich BH, Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021 Nov;18(5):255-9.
- [4] Sebode M, Bantel H, Baumann U, Bufler P, Dold L, Hohenester S, et al. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Februar 2025 – AWMF-Registernummer: 021 – 027 2025.

- [5] Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev.* 2021 Apr 1;101(2):683-731.
- [6] Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):1-21.
- [7] Jüngst C, Lammert F. 28.4 Physiologie und Pathophysiologie des Gallensäurenstoffwechsels und der Gallesekretion. *Gastroenterologie.* 2008.
- [8] Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 7;14(37):5641-9.
- [9] Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 1;7(6).
- [10] Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hubscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568-94.
- [11] Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):572-81.
- [12] Lenci I, Carni P, Milana M, Bicaaj A, Signorello A, Baiocchi L. Sequence of events leading to primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2023 Oct 7;29(37):5305-12.
- [13] Trivedi PJ, Hirschfield GM, Adams DH, Vierling JM. Immunopathogenesis of Primary Biliary Cholangitis, Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Hepatitis: Themes and Concepts. *Gastroenterology.* 2024 Jun;166(6):995-1019.
- [14] Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 Mar 1;37(2):91-8.
- [15] Gerussi A, Paraboschi EM, Cappadona C, Caime C, Binatti E, Cristoferi L, et al. The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 28;23(9).
- [16] Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2606-12.
- [17] Liaskou E, Patel SR, Webb G, Bagkou Dimakou D, Akiror S, Krishna M, et al. Increased sensitivity of Treg cells from patients with PBC to low dose IL-12 drives their differentiation into IFN-gamma secreting cells. *J Autoimmun.* 2018 Nov;94:143-55.
- [18] Erice O, Munoz-Garrido P, Vaquero J, Perugorria MJ, Fernandez-Barrena MG, Saez E, et al. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1420-40.
- [19] Carbone M, Milani C, Gerussi A, Ronca V, Cristoferi L, Invernizzi P. Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):965-6.
- [20] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419.
- [21] Schregel I, Steinmann S, Schramm C. Autoimmune Lebererkrankungen – ein Update (Teil 2). Primär biliäre Cholangitis (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Thieme. 2022.
- [22] Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):945-82.

- [23] Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2024 Jul 1;80(1):27-37.
- [24] Mayer LS, Käser R, Böttler T. Autoimmune cholestatische Lebererkrankungen. 2020.
- [25] Fischer HP, Goltz D. [Autoimmune liver diseases]. *Pathologe*. 2020 Sep;41(5):444-56.
- [26] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
- [27] European Medicines Agency. Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva. Benefits of Ocaliva no longer considered to outweigh its risks. 3. Dezember 2024.
- [28] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Seladelpar Gilead 10 mg Hartkapsel. Stand der Information: Februar 2025.
- [29] Ipsen Pharma. Fachinformation Iqirvo (Elafibranor) 80 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2024.
- [30] Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):795-805.
- [31] Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int*. 2022 Jan;42(1):112-23.
- [32] Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: Old and new tales. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100188.
- [33] Jones D, Boudes PF, Swain MG, Bowlus CL, Galambos MR, Bacon BR, et al. Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR-delta agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;2(10):716-26.
- [34] Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dorffel Y, et al. A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):353-64.
- [35] Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):783-94.
- [36] Hirschfield GM, Shiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2023 Aug 1;78(2):397-415.
- [37] Orphanet. Orphanet Knowledge base release of December 2024. URL: <https://www.orphadata.com/epidemiology/> (aufgerufen am: 15. Januar 2025).
- [38] Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):e31-8.
- [39] Sebode M, Kloppenburg A, Aigner A, Lohse AW, Schramm C, Linder R. Population-based study of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Germany: rising prevalences based on ICD codes, yet deficits in medical treatment. *Z Gastroenterol*. 2020 May;58(5):431-8.
- [40] Guthoff-Hagen S. Einsatz von Kassendatenanalysen zur Darstellung von Leitlinientreue in der Versorgung der primären biliären Zirrhose (PBC). 2016.

- [41] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Code: 12411-0001). 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001> (aufgerufen am: 5. Februar 2025).
- [42] Akmatov MK, Holstiege J, Dammertz L, Kohring C, D. M. Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 24/05. Berlin 2024.
- [43] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2023. Stand 14. Juni 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186> (aufgerufen am: 5. Februar 2025).
- [44] Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021 Jun;113(3):170-84.
- [45] Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:9151525.
- [46] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Patientenzahlen. 2025.
- [47] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Obeticholsäure. 6. Juli 2017.
- [48] Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):357-65.
- [49] Vespasiani-Gentilucci U, Rosina F, Pace-Palitti V, Sacco R, Pellicelli A, Chessa L, et al. Rate of non-response to ursodeoxycholic acid in a large real-world cohort of primary biliary cholangitis patients in Italy. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Oct;54(10):1274-82.
- [50] Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999 Apr;19(2):115-21.
- [51] Wiegand J, Franke A, Müller T, Stein K, Bantel H, Gunther R, et al. Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life setting of the German PBC cohort. *Z Gastroenterol*. 2024 Nov;62(11):1931-42.
- [52] Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(8):2076-87.
- [53] De Vincentis A, D'Amato D, Cristoferi L, Gerussi A, Malinverno F, Lleo A, et al. Predictors of serious adverse events and non-response in cirrhotic patients with primary biliary cholangitis treated with obeticholic acid. *Liver Int*. 2022 Nov;42(11):2453-65.
- [54] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF24Bund. Stand: August 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	kontinuierlich	365	1	365
UDCA	Erwachsene Patienten mit PBC ohne dekompensierter Leberzirrhose	kontinuierlich	365	1	365

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodeoxycholsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

SEL wird zur Behandlung der PBC einmal täglich in Kombination mit UDCA bei erwachsenen Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die UDCA nicht vertragen, verabreicht [1].

Die Tagesdosis von UDCA in der Kombinationstherapie zur Behandlung der PBC ist abhängig vom Körpergewicht. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg – gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes [2] – wird eine Dosierung von 1.000 mg (2 Filmtabletten à 500 mg) pro Tag angenommen. Die Gabe erfolgt in den ersten drei Monaten aufgeteilt: 0,5 Filmtabletten à 500 mg morgens, 0,5 Filmtabletten à 500 mg mittags und 1 Filmtablette à 500 mg abends. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden [3].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum

Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	365	10 mg (1 Hartkapsel)	10 mg x 365 Tage=3.650 mg
UDCA	Erwachsene Patienten mit PBC ohne dekompensierte Leberzirrhose	365	1.000 mg (2 Filmtabletten à 500 mg) ^a	2 x 500 mg x 365 Tage=365.000 mg

a: Die Gabe erfolgt in den ersten drei Monaten aufgeteilt: 0,5 Filmtabletten à 500 mg morgens, 0,5 Filmtabletten à 500 mg mittags und 1 Filmtablette à 500 mg abends. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden [3].

PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodesoxycholsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

SEL sollte einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg oral als Hartkapsel verabreicht werden [1].

UDCA soll in einer täglichen Dosierung von 1.000 mg gegeben werden. Die ersten drei Monate aufgeteilt auf drei Gaben: 0,5 Filmtabletten (500 mg) morgens, 0,5 Filmtabletten (500 mg) mittags und eine Filmtablette (500 mg) abends). Nach Verbesserung der Leberwerte kann die gesamte Dosis UDCA (1.000 mg) einmal täglich abends gegeben werden [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
SEL ^a (Seladelpar Gilead 10 mg Hartkapseln)	5.599,01 €	5.280,77 € (316,47 € ^c ; 1,77 € ^d)
UDCA ^b (URSOFALK 100 x 500 mg Filmtabletten)	105,98 €	96,72 € (7,49 € ^c ; 1,77 € ^d)
<p>a: Die Angaben für SEL basieren auf firmeninternen Angaben von Gilead Sciences GmbH und werden zum 15. März 2025 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.</p> <p>b: Stand: Lauer-Taxe: 1. März 2025</p> <p>c: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>d: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, SEL=Seladelpar, SGB=Sozialgesetzbuch, UDCA=Ursodesoxycholsäure</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten werden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Keine	-	-
UDCA	Erwachsene Patienten mit PBC ohne dekompensierte Leberzirrhose	Keine	-	-

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodesoxycholsäure

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen der Behandlung der PBC, unabhängig von der Art der Therapie respektive welches Arzneimittel gegeben wird, erfolgen regelhaft Laborkontrollen. Speziell im 1. Jahr nach Diagnosestellung soll eine regelmäßige klinische und laborchemische Überwachung des Patienten stattfinden [1, 3, 4].

Analog zum Vorgehen des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (beispielsweise Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet. Folglich werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Keine	0,00 €
UDCA	Erwachsene Patienten mit PBC ohne dekompensierte Leberzirrhose	Keine	0,00 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodesoxycholsäure			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Monotherapie					
SEL	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	64.249,37 €	0,00 €	0,00 €	64.249,37 €
In Kombination mit UDCA bei Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen					
+UDCA	Erwachsene Patienten mit PBC ohne dekompensierte Leberzirrhose	706,06 €	0,00 €	0,00 €	706,06 €
Summe (Kosten Kombinationstherapie)		64.955,43 €	0,00 €	0,00 €	64.955,43 €
Quelle für die Berechnung: [5] GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodesoxycholsäure					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

SEL muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden [1]. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit SEL erwartet.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird SEL im Grunde ausschließlich ambulant eingesetzt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Neben SEL steht aktuell auch Elafibranor im deutschen Zulassungsprozess zur Behandlung der PBC in Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen, zugelassen. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Elafibranor erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Preisangabe zu UDCA wurde der Lauer-Taxe (Stand 1. März 2025) entnommen (Online-Version). Die Informationen zu Dosierung und Therapieschema basieren auf den Fachinformationen zu SEL und UDCA sowie der Leitlinienempfehlung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Seladelpar Gilead 10 mg Hartkapsel. Stand der Information: Februar 2025.
- [2] Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht – Insgesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html> (aufgerufen am: 5. Februar 2025).
- [3] Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk® 500 mg Filmtabletten (Ursodesoxycholsäure). Stand der Information: November 2024.
- [4] Sebode M, Bantel H, Baumann U, Bufler P, Dold L, Hohenester S, et al. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Februar 2025 – AWMF-Registernummer: 021 – 027 2025.
- [5] Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (European Public Assessment Report [EPAR] – Produktinformation) von SEL entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis SEL beträgt 10 mg einmal täglich.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von SEL versäumt wurde, sollte der Patient die nachfolgende Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten bei älteren Patienten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von SEL erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SEL bei PBC-Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen.

Bei Fortschreiten zu einer mittelschweren Leberfunktionsstörung ist ein Abbruch der Behandlung mit SEL in Erwägung zu ziehen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet PBC keinen relevanten Nutzen von SEL bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Auffällige Leberwerte

Bei Patienten, die SEL in höheren Dosen erhielten, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Transaminasen im Serum (AST und Alanin-Aminotransferase) beobachtet (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation). Zu Beginn der Behandlung mit SEL sollten klinische und laborchemische Untersuchungen erfolgen und die Werte anschließend gemäß der routinemäßigen klinischen Praxis überwacht werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit SEL sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Leberwerte verschlechtern oder wenn der Patient Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, entwickelt. Bei einer erneuten Verschlechterung der Leberwerte nach Wiederaufnahme der Behandlung mit SEL ist ein endgültiger Behandlungsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Biliäre Obstruktion

Bei Patienten mit vollständiger biliärer Obstruktion ist die Anwendung von SEL zu vermeiden. Bei Verdacht auf eine biliäre Obstruktion ist die Behandlung mit SEL zu unterbrechen und eine Behandlung gemäß klinischer Indikation einzuleiten.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid zusammen mit SEL wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkung anderer Arzneimittel auf SEL

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von SEL zusammen mit Probenecid (einem Organischen Anionen-Transporter [OAT]1-, OAT3- und OATP1B1-Inhibitor) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg SEL zusammen mit 500 mg Probenecid bei gesunden Probanden ein Anstieg der SEL-Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) von Zeitpunkt Null bis unendlich (AUC_{0-inf}) um das 2-Fache und der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) um das 4,69-Fache beobachtet.

Inhibitoren von Arzneistofftransportern

Die gleichzeitige Anwendung von SEL zusammen mit dualen oder multiplen klinischen Inhibitoren von Arzneistofftransportern, einschließlich Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), OATP1B1, OATP1B3 und OAT3 (z. B. Ciclosporin), kann zu einem Anstieg der SEL-Exposition führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SEL zusammen mit dualen oder multiplen klinischen Arzneistofftransportern, einschließlich BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OAT3, sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg SEL zusammen mit 600 mg Ciclosporin (einem BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- und Cytochrom P450 [CYP]3A4-Inhibitor) bei gesunden Probanden ein Anstieg der AUC_{0-inf} von SEL um das 2,1-Fache und der C_{max} von SEL um das 2,9-Fache beobachtet.

CYP2C9-Inhibitoren und CYP3A4-Inhibitoren

SEL wird in vitro vorwiegend über CYP2C9 metabolisiert und in geringerem Maße über CYP2C8 und CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von SEL zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP2C9-Inhibitoren sind, oder mit dualen moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der SEL-Exposition führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SEL zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP2C9-Inhibitoren sind, oder mit dualen moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Mifepriston) sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg SEL zusammen mit 400 mg Fluconazol (einem moderaten CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor) bei gesunden Probanden ein Anstieg der AUC_{0-inf} von SEL um das 2,4-Fache und der C_{max} von SEL um das 1,4-Fache beobachtet.

CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von SEL zusammen mit Arzneimitteln, die CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, ein starker CYP3A4- und mäßiger CYP2C9-Induktor), kann die SEL-Exposition verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von SEL zusammen mit Arzneimitteln, die CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren sind, sollten Patienten auf eine mögliche Verringerung der Wirksamkeit überwacht werden.

Nach Anwendung von Carbamazepin 300 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Einzeldosis von 10 mg SEL an gesunde Probanden nahmen die AUC_{0-inf} von SEL um etwa 44% und die C_{max} von SEL um 24% ab. Die Dosis von Carbamazepin (eines starken CYP3A- und schwachen CYP2C9-Induktors) wurde über 7 Tage von 100 mg auf 300 mg gesteigert.

Gallensäurebindende Harze

Gallensäurebindende Harze wie Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam können die Absorption anderer, gleichzeitig angewendeter Arzneimittel verringern. SEL sollte mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes eingenommen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von SEL bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von SEL während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob SEL oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit SEL verzichtet werden soll/die Behandlung mit SEL zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von SEL auf die Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

SEL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Bei PBC-Patienten, die das 5-Fache der empfohlenen Dosis bzw. das 20-Fache der empfohlenen Dosis von SEL erhielten, wurden erhöhte Lebertransaminasen, Muskelschmerzen und/oder Erhöhungen der Kreatinphosphokinase beobachtet, die nach dem Absetzen von SEL wieder abklagen. Es wurde auch ein dosisabhängiger Anstieg des Serumkreatinins beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit SEL. Gegebenenfalls sind allgemeine unterstützende Maßnahmen indiziert. Falls angezeigt, sollte eine Elimination des noch nicht resorbierten Arzneimittels durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Dabei sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zum Freihalten der Atemwege beachtet werden. Da SEL in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse nicht in Betracht zu ziehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) von SEL entnommen [1]:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im Risk-Management-Plan (RMP) folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2]:

Tabelle 3-16: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Hepatotoxizität
Fehlende Informationen	Verwendung in der Schwangerschaft
	Langzeit-Sicherheit
	Verwendung bei PBC-Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
-	-
Wichtige potentielle Risiken	
Hepatotoxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Patienteninformation Abschnitt 2 Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen	
Verwendung in der Schwangerschaft	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 • Patienteninformation Abschnitt 2 Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt
Verwendung bei PBC-Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) [1] und dem RMP entnommen [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Seladelpar Gilead. Stand der Information: Februar 2025.
- [2] Gilead. European Union (EU) Risk Management Plan (RMP) for Seladelpar Gilead (seladelpar). 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Überwachung der Leberfunktion	Zu Beginn der Behandlung mit Seladelpar sollten klinische und laborchemische Untersuchungen erfolgen und die Werte anschließend gemäß der routinemäßigen klinischen Praxis überwacht werden. (Abschnitt 4.4, Seite 3)	Ja
2.	Überwachung	Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit dualen oder multiplen klinischen Arzneistofftransportern, einschließlich BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OAT3, sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP2C9-Inhibitoren sind, oder mit dualen moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4- Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Mifepriston) sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren sind, sollten Patienten auf eine mögliche Verringerung der Wirksamkeit überwacht werden. (Abschnitt 4.5, Seite 4)	Ja
BCRP=Breast Cancer Resistance Protein, CYP=Cytochrom P450, OAT=Organischer Anionen-Transporter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Produktinformation zu SEL vom Februar 2025 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 1. Quartal 2025 (<https://ebm.kbv.de/>).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Seladelpar Gilead. Stand der Information: Februar 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulas- sungs- studie [ja/ nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
1.	CB8025- 32048	NCT04620733: ClinicalTrials.gov [1] EU-CTR [2] WHO-ICTRP [3]	Abge- schlossen	-	Ja	[4]	193	2
2.	CB8025- 31735	NCT03602560: ClinicalTrials.gov [5] EU-CTR [6] WHO-ICTRP [7- 10]	Abge- schlossen	-	Ja	[4]	265	7
3.	CB8025- 21528	NCT02609048: ClinicalTrials.gov [11] EU-CTR [12] WHO-ICTRP [13]	Abge- brochen	-	Ja	[4]	41	8
4.	CB8025- 21629	NCT02955602: ClinicalTrials.gov [14] EU-CTR [15] WHO-ICTRP [16]	Abge- schlossen	-	Ja	[4]	121	13
Gesamt							620	30
In Prozent (%)								4,84%
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS=Clinical Trials Information System, LPFV=Last Patient First Visit, LPI=Last Patient In, NCT=National Clinical Trial, SAS=Statistical Analysis Software								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] ClinicalTrials.gov. NCT04620733 – Titel: RESPONSE: A Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 2024. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04620733> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [2] EU-CTR. 2020-004348-27 – Titel: RESPONSE: A Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004348-27> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [3] WHO-ICTRP. NCT04620733 – Titel: RESPONSE: A Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 2023. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04620733> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [4] Gilead Sciences Inc. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben – SAS-Auszug. 2025.
- [5] ClinicalTrials.gov. NCT03602560 – Titel: ENHANCE: A 52-week, Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 2022. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03602560> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [6] EU-CTR. 2018-001171-20 – Titel: A 52-week, placebo-controlled, randomized, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001171-20/DE> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [7] WHO-ICTRP. EUCTR2018-001171-20-PL – Titel: A 52-week, placebo-controlled, randomized, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-001171-20-PL> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [8] WHO-ICTRP. EUCTR2018-001171-20-GR – Titel: A 52-week, placebo-controlled, randomized, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-001171-20-GR> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).

- [9] WHO-ICTRP. EUCTR2018-001171-20-FR – Titel: A 52-week, placebo-controlled, randomized, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-001171-20-FR> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [10] WHO-ICTRP. EUCTR2018-001171-20-AT – Titel: A 52-week, placebo-controlled, randomized, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-001171-20-AT> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [11] ClinicalTrials.gov. NCT02609048 – Titel: A 12-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase 2 Study, to Evaluate the Effects of Two Doses of MBX-8025 in Subjects With Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and an Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 2018. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02609048> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [12] EU-CTR. 2015-002698-39 – Titel: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase 2 study to evaluate the effects of two doses of MBX-8025 in subjects with Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and an inadequate response to ursodeoxycholic acid (UDCA). 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002698-39/DE> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [13] WHO-ICTRP. EUCTR2015-002698-39-GB – Titel: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase 2 study to evaluate the effects of two doses of MBX-8025 in subjects with Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and an inadequate response to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002698-39-GB> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [14] ClinicalTrials.gov. NCT02955602 – Titel: An 8-week, Dose Ranging, Open Label, Randomized, Phase 2 Study With a 44-week Extension, to Evaluate the Safety and Efficacy of MBX-8025 in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). 2022. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02955602> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [15] EU-CTR. 2016-002996-91 – Titel: An 8-week, dose ranging, open label, randomized, Phase 2 study with a 44-week extension, to evaluate the safety and efficacy of MBX-8025 in subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002996-91/DE> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).
- [16] WHO-ICTRP. EUCTR2016-002996-91-DE – Titel: An 8-week, dose ranging, open label, randomized, Phase 2 study with a 44-week extension, to evaluate the safety and efficacy of MBX-8025 in subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). 2019. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-002996-91-DE> (aufgerufen am: 28. Januar 2025).