

IQWiG-Berichte – Nr. 229

**Cholsäure –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G14-03  
Version: 1.0  
Stand: 24.07.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cholsäure – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.05.2014

**Interne Auftragsnummer:**

G14-03

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Marcus Wiedmann, St. Marien-Krankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Frank Sandmann
- Andreas Gerber-Grote
- Sarah Mostardt
- Siw Waffenschmidt

**Schlagwörter:** Cholsäure, 3-Hydroxysteroid Dehydrogenasen, Nutzenbewertung

**Keywords:** Cholic Acid, 3-Hydroxysteroid Dehydrogenases, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>6</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	6
3.2.2 Verbrauch .....	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile .....	7
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>10</b>
<b>5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>10</b>
<b>5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>11</b>
<b>5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>13</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Cholsäure .....	7
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Cholsäure ist ein Medikament zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen [1]. Cholsäure ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### 3 Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel.

Statt einer Fach- und Gebrauchsinformation ist zum Zeitpunkt der Dossierbewertung nur die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ verfügbar, auf die der pU im Weiteren Bezug nimmt. Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ ist Cholsäure „angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen“ [1].

##### 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU schreibt, dass es keine Information zur Inzidenz der Erkrankung für Deutschland gibt. Gleichzeitig gibt es laut pU nur sehr eingeschränkte Daten zur Prävalenz der Erkrankung für Deutschland, da nur ein einziger Fall dokumentiert ist. Daher zieht der pU die in Europa dokumentierten Fallzahlen zur Berechnung der Periodenprävalenz für den Zeitraum der Jahre 1987 bis 2013 heran. Für Patienten mit  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel identifiziert er insgesamt 45 Fälle in den folgenden 7 europäischen Ländern: Deutschland, Frankreich, Portugal, Italien, Großbritannien, Schweden und Belgien. Für Patienten mit  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangel identifiziert er insgesamt 7 Fälle in den folgenden 3 europäischen Ländern: Frankreich, Italien und Großbritannien.

Der pU überträgt anschließend (sowohl für den  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangel als auch für den  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangel) die Anzahl dokumentierter Fälle aus Frankreich und Großbritannien auf Deutschland, indem er jeweils den Mittelwert der beiden länderspezifischen Prävalenzraten mit der Bevölkerung in Deutschland multipliziert. Anschließend berechnet er für die Summe der beiden Erkrankungen das 95 %-Konfidenzintervall mithilfe des Clopper-Pearson-Intervalls, um Angaben zur Unsicherheit zu treffen. Zuletzt berechnet der pU den Anteil der gesetzlich versicherten Patienten. Er beziffert die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 19 (9 bis 24).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU weist darauf hin, dass in seiner Angabe zur Prävalenz „nicht jene Fälle [enthalten sind], bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde und die aufgrund der kurativen Natur dieser Intervention nicht dem Pool prävalenter Fälle und damit der Zielpopulation für eine Cholsäuretherapie zugerechnet werden können“ (Seite 30, Modul 3 des Dossiers). Die Dossievorlage sieht jedoch vor, dass als Zielpopulation alle Patienten anzugeben sind, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen. Die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Cholsäure beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf Patienten, bei denen keine Lebertransplantation durchgeführt werden konnte [1]. Da die epidemiologische Datenlage zu angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels für Deutschland unzureichend ist, lässt sich der Anteil an Patienten, die zwar eine Lebertransplantation erhalten haben, aber für eine Behandlung mit Cholsäure (gegebenenfalls auch für die Zeit vor der Transplantation) infrage gekommen wären, nicht näher quantifizieren.

Die vom pU vorgelegte Berechnung anhand von Daten aus Frankreich und Großbritannien ist an einigen Stellen kritisch zu sehen.

Zunächst bleibt unklar, wieso der pU die Annahme trifft, dass sich die Zahlen von Frankreich und Großbritannien auf Deutschland übertragen lassen. Der pU behauptet, dass Frankreich und Großbritannien „mit der deutschen Bevölkerung aus demografischer Sicht vergleichbar“ sind und legt als Nachweis einen Auszug von Eurostat zur Altersstruktur der EU-27-Länder vor. Damit ist nicht belegt, dass sich bei diesen beiden autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten die Daten aus Frankreich und Großbritannien auf Deutschland übertragen lassen.

Es bleibt außerdem unklar, wieso der pU diese beiden Länder heranzieht. Der pU präsentiert zu beiden Formen der Erkrankung Angaben für Frankreich, Großbritannien und Italien. Auf diese 3 Länder bezieht sich der pU dann auch in seiner „Schlussbemerkung“ auf Seite 38 in Modul 3 des Dossiers: „Dies ist ein klarer Unterschied zu anderen europäischen Staaten vergleichbarer Größe, wie Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Italien“. Da jedoch unklar ist, ob sich bei diesen beiden autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten die Daten von Italien problemlos auf Deutschland übertragen lassen, berücksichtigt das Institut die Daten aus Italien ebenfalls nicht. Es sei angemerkt, dass sich die Zielpopulation verringert, wenn man Italien als drittes Land in diese Berechnung aufnimmt.

Weiterhin trifft der pU in seiner Berechnung die Annahme, dass die Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz zwischen einzelnen Ländern nur auf die ungleiche Anzahl von publizierten Einzelfallstudien zurückzuführen seien, und nicht auf einen Unterschied in der medizinischen Praxis. Gleichzeitig räumt der pU ein, dass es „jedoch plausibel [erscheint], dass ein solcher Unterschied existiert und dass ein großer Teil der Patientenpopulation eine Lebertransplantation erhalten hat, ohne zuvor gesichert diagnostiziert zu werden“ (Seite 38 in Modul 3 des Dossiers). An anderer Stelle erwähnt der pU: „Die hohen Anforderungen an die

Differenzialdiagnostik und der hohe Ressourcenaufwand es plausibel erscheinen lassen, dass die geringe Anzahl dokumentierter Fälle zu einer Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz führen“ (Seite 16, Modul 3 des Dossiers).

Insgesamt bleibt unklar, wie groß die Zielpopulation in Deutschland ist; die Angabe des pU unterschätzt insgesamt jedoch mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten aus, da das zu bewertende Arzneimittel eine Erbkrankheit behandelt, deren Auftreten von exogenen Risikofaktoren unbeeinflusst bleibt. Gleichzeitig stellt der pU fest, dass sich der Einfluss i) einer erhöhten Wahrnehmung der behandelnden Ärzte und ii) einer weniger aufwendigen Diagnostik auf die zukünftigen Fallzahlen nicht beurteilen lasse. Diese Ausführungen sind plausibel.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ [1].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ [1].

### **3.2.3 Kosten**

Cholsäure ist mit Stand vom 15.05.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Cholsäure geben korrekt diesen Stand der Lauer-Taxe wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU teilt die Überwachung der Patienten abweichend von der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ in die 3 Phasen des ersten Behandlungsjahrs, des zweiten Behandlungsjahrs und der darauf folgenden Jahre (nach erfolgter Therapieeinleitung) ein. Laut Abschnitt 4.2 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ müssten die Patienten aber wie folgt kontrolliert werden: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel (siehe Tabelle 1). Unterschiede bei den Jahrestherapiekosten pro Patient zu den Angaben des pU ergeben sich lediglich rundungsbedingt. Die insgesamt relativ großen Spannen bei den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ angegebenen Spanne des Verbrauchs von 50 bis 500 mg.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Cholsäure

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Patientengruppe <sup>a</sup>	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (19 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (9–24 <sup>c</sup> Patienten)
Cholsäure	Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr	37 452,90 bis 370 026,30	711 605,10 bis 7 030 499,70	37 451,62 bis 370 023,62 <sup>b</sup>	337 064,60 bis 8 880 566,96
	Zielpopulation im 2. bis 4. Behandlungsjahr	37 315,90 bis 369 889,30	709 002,10 bis 7 027 896,70	37 314,62 bis 369 886,62 <sup>b</sup>	335 831,94 bis 8 877 278,96
	Zielpopulation ab dem 5. Behandlungsjahr	37 247,40 bis 369 820,80	707 700,60 bis 7 026 595,20	37 246,12 bis 369 818,12 <sup>b</sup>	335 215,10 bis 8 875 634,96

a: Aufgrund der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich unterschiedliche Kosten für die Behandlungsjahre. Während der pU die Kosten für das Behandlungsjahr 1, das Behandlungsjahr 2 und nach erfolgter Therapieeinleitung ausweist, wird laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ die Häufigkeit der Überwachung wie folgt beschrieben: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].

b: Rundungsbedingte Unterschiede bei den Jahrestherapiekosten pro Patient zu den Angaben des pU.

c: Vom pU angewiesenes 95 %-Konfidenzintervall, welches mutmaßlich eine Unterschätzung darstellt für die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Cholsäure von einem Versorgungsanteil von 100 % der Zielpopulation aus, da es keine weiteren medikamentösen Therapien im Anwendungsgebiet gibt und der pU annimmt, dass die Patienten lebenslang behandelt werden.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die epidemiologische Datenlage zu angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels für Deutschland ist unzureichend. Der pU unterschätzt mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Cholsäure ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen [1].

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Cholsäure	Säuglinge, Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und Erwachsene mit angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C <sub>27</sub> -steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reductase-Mangels	19 (9–24) <sup>a</sup>	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen. Der pU unterschätzt mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Cholsäure infrage kommen.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			



#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Cholsäure	Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr	37 452,90 bis 370 026,30 <sup>b</sup>	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel.
	Zielpopulation im 2. bis 4. Behandlungsjahr	37 315,90 bis 369 889,30 <sup>b</sup>	
	Zielpopulation ab dem 5. Behandlungsjahr	37 247,40 bis 369 820,80 <sup>b</sup>	
<p>a: Aufgrund der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich unterschiedliche Kosten für die Behandlungsjahre. Während der pU die Kosten für das Behandlungsjahr 1, das Behandlungsjahr 2 und nach erfolgter Therapieeinleitung ausweist, sind laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ die Häufigkeit der Überwachung wie folgt beschrieben: „im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich“ [1].</p> <p>b: Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 6 Literatur

1. European Medicines Agency. Orphacol: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 02.10.2014 [Zugriff: 11.07.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001250/WC500150993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO\\_2014-03-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf).

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚Nutzenbewertung (§139b) und Potenzialbewertung (§137e)““. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wiedmann, Marcus	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version , Nutzenbewertung (§139b) und Potenzialbewertung (§137e)“<sup>3</sup> wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.