

IQWiG-Berichte – Nr. 503

**Obeticholsäure  
(primäre biliäre  
Cholangitis) –**

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: G17-01  
Version: 1.0  
Stand: 07.04.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Obeticholsäure (primäre biliäre Cholangitis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

10.01.2017

**Interne Auftragsnummer:**

G17-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 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:**

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

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>:**

- Carolin Weigel
- Martina Markes
- Anja Schwalm

**Schlagwörter:** Obeticholsäure, Cholangitis, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Obeticholic acid, Cholangitis, Health Care Costs, Epidemiology

---

<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 A, 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 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>8</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>9</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur         zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden         Patientengruppen .....</b>	<b>9</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>10</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>10</b>
<b>5 Literatur .....</b>	<b>11</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige) .....</b>	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	gesicherte Diagnose in mindestens 2 Quartalen eines Kalenderjahres
OCA	Obeticholsäure
PBC	primäre biliäre Cholangitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardized Reporting of secondary Data Analyses (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen)
UDCA	Ursodesoxycholsäure
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

## 1 Hintergrund

Obeticholsäure (OCA) ist ein Medikament zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt). Die Behandlung erfolgt entweder in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können. Bei OCA handelt es sich um 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 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 GKV

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 (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 hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

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 [1]).

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 A, Abschnitt 3.2)**

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

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

Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Obeticholsäure (OCA) ist indiziert zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können [2].

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

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten:

- Er stützt sich bei der Ermittlung der Prävalenz für PBC zunächst auf eine allgemeine Publikation über die Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung, die auf Basis einer Analyse von Abrechnungsdaten aus den Jahren 2008 bis 2011 des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) erschienen ist [3]. Bei dem Datensatz handelt es sich um eine Vollerfassung aller GKV-Versicherten, die in diesem Zeitraum mindestens einen Arztkontakt im vertragsärztlichen, ambulanten Versorgungssektor in Deutschland hatten. Die betroffenen Patienten wurden über die gesicherte ICD-10-Diagnose K74.3 in mindestens 2 Quartalen eines Jahres (M2Q-Kriterium) identifiziert. In einem Tabellenanhang der Analyse sind die Prävalenzraten für PBC für die Jahre 2008 bis 2011 jeweils einzeln ausgewiesen, die zwischen 15,47 und 20,19 pro 100 000 GKV-Versicherte liegen. Daneben wird die geschätzte Gesamtzahl (gepoolte jährliche Gesamtzahl 2008 bis 2011) dargestellt, die sich auf 12 167 Patienten beläuft.
- Des Weiteren hat der pU eine GKV-Routinedatenanalyse beauftragt, die sich auf eine Stichprobe von ca. 5 Millionen Versichertenverläufe der Datenjahre 2010 bis 2014 aus mehreren bundesweit agierenden Betriebskrankenkassen bezieht [4]. In der Stichprobe wurden 1098 PBC-Patienten identifiziert (Kriterium: einmalige gesicherte ambulante oder stationäre PBC-Diagnose K74.3 und mindestens 2-jährige durchgängige Versicherung). Nach einer alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung auf die Gesamtzahl aller GKV-Versicherten ergeben sich nach Angaben des pU 20 724 GKV-Versicherte mit PBC, wobei eine Gesamtzahl von 70 290 000 GKV-Versicherten zugrunde gelegt wurde. Unter der Einschränkung auf Versicherte (ca. 77 %) mit mindestens 2 ambulanten gesicherten ICD-10-Diagnosen (M2Q-Kriterium) ermittelt der pU eine Prävalenzrate von 22,72 pro 100 000 GKV-Versicherte für das Jahr 2013. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der

Patienten, die nur über eine alleinige stationäre Diagnose und über eine einmalige ambulante Diagnosenennung zu berücksichtigen sind, schätzt der pU die Prävalenzrate für 2013 auf den höheren Wert von 29,48 / 100.000 GKV-Versicherte. Aufgrund von Periodenüberlappungseffekten, vermutet der pU, dass diese Zahlen auch für das Jahr 2014 gelten.

- Auf Grundlage dieser Auswertungen berechnet der pU die Prävalenzen für PBC für die Jahre 2016 und bis 2021. Auf Basis der ambulanten Daten des Zi und der Datenanalyse aus dem Datenpool der Betriebskrankenkassen (basierend auf den Patienten, die das M2Q-Kriterium erfüllen) berechnet er eine Steigerung der standardisierten Prävalenzrate um 1,349 pro Jahr (949 Patienten). Dieses Ergebnis überträgt er dann auf die Datenanalyse aus dem Datenpool der Betriebskrankenkassen und ermittelt für das Jahr 2016 eine Prävalenzrate von 32,2 pro 100 000 GKV-Versicherte (22 633 GKV-Patienten mit PBC).

Ausgehend von dieser Gesamtzahl an GKV-Patienten mit PBC ermittelt er im Folgenden die beiden relevanten Patientengruppen.

#### **Patientengruppe mit OCA und UDCA als Kombinationstherapie**

- Die Anzahl der GKV-Patienten in dieser Gruppe (**PBC-Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen und daher für eine Kombinationstherapie mit OCA und UDCA infrage kommen**) berechnet der pU aus dem Anteil der Patienten, die dauerhaft mit UDCA therapiert werden und dem Anteil der Patienten, die unzureichend auf diese Therapie ansprechen. Dazu bestimmt der pU zunächst den Anteil der PBC-Patienten, die mit UDCA behandelt werden. Hierzu ermittelt er eine Spanne von 78,7 % bis 84,5 %. Die Untergrenze entnimmt der pU einer Studie [5] basierend auf Daten der UK-PBC Research Cohort. In dieser Analyse wurden 857 von 4022 PBC-Patienten ausgeschlossen, da sie niemals oder kürzer als 12 Monate mit UDCA behandelt worden waren oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Im Studienpool verblieben 78,7 % Patienten unter der dauerhaften Behandlung von UDCA. Die Obergrenze entnimmt der pU der Datenanalyse aus dem Datenpool der Betriebskrankenkassen [4].
- Darüber hinaus bestimmt der pU den Anteil derjenigen, die unzureichend auf eine Behandlung mit UDCA ansprechen. Der pU identifiziert 7 internationale Studien, die das Ansprechen von PBC-Patienten auf eine Therapie mit UDCA untersuchen. Er leitet aus den Studienergebnissen eine Spanne von 11 % bis 52 % PBC-Patienten ab, die unzureichend auf UDCA ansprechen [6-12]. Diesen Anteil überträgt der pU auf die zuvor berechnete Anzahl der GKV-Patienten mit PBC und ermittelt so 1959 bis 9945 GKV-Patienten mit PBC, die unzureichend auf eine Therapie mit UDCA ansprechen und damit für die Kombinationstherapie mit OCA und UDCA infrage kommen.

#### **Patientengruppe mit OCA als Monotherapie**

- Für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in dieser Gruppe (**PBC-Patienten, die UDCA nicht tolerieren können**) ermittelt der pU den Anteil der Patienten, bei denen

eine Unverträglichkeit von UDCA vorliegt. Diesen berechnet er aus dem Verhältnis (10 / 133) der Patienten mit Mono- und Kombinationstherapie in der Phase-III-Studie (POISE-Studie 747-301) multipliziert mit dem zuvor angesetzten Anteil der Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen (11 % bis 52 %). Den errechneten Anteil von 0,8 % bis 3,9 % verwendet er als Spanne zur Berechnung der Anzahl der PBC-Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit von UDCA vorliegt. Durch Übertragung des Anteils auf die Anzahl der GKV-Patienten mit PBC bestimmt der pU 181 bis 883 GKV-Patienten mit PBC, die für die Monotherapie mit OCA infrage kommen.

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden und auf Basis der Angaben im Dossier aufgrund folgender methodischer Schwächen nicht abschließend bewertbar:

- Die Ergebnisse der Datenanalyse aus dem Datenpool der Betriebskrankenkassen [4] bildet eine der beiden Grundlagen für die Prävalenzberechnung der GKV-Zielpopulation. Diese Analyse zieht der pU zudem für die Bestimmung der Anzahl der PBC-Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen und daher für eine Kombinationstherapie mit OCA und UDCA infrage kommen, heran. In der Analyse fehlen genaue Angaben zur Zusammensetzung der Versicherten in der Datenquelle, zum Umgang mit fehlenden Daten und zum konkreten Vorgehen bei der alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung auf die gesamte GKV. Diese Kriterien werden u. a. in der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) [13] für eine transparente Berichterstattung empfohlen.
- Die vom pU erwartete Prävalenz für das Jahr 2016 beruht auf einer Extrapolation basierend auf der Kombination von 2 unterschiedlichen Datensätzen, die jeweils unterschiedliche Definitionskriterien für die Diagnose einer PBC enthalten [3,4]. Der pU überträgt zudem die aus den ambulanten Daten der Jahre 2008 bis 2011 zu erschließende Prävalenzzunahme auf die ambulante und stationäre Versorgung. Das Vorgehen des pU ist nicht vollständig nachvollziehbar und methodisch unsicher. Aufgrund des Einbezugs von Patienten, bei denen lediglich eine einmalige ambulante Diagnose oder nur eine stationäre Diagnose dokumentiert wurde, ist die Prävalenzrate von 32,2 pro 100 000 GKV-Versicherte für das Jahr 2016 tendenziell überschätzt. Als Annäherung ist eine Orientierung an den Prävalenzraten basierend auf Patienten, die das M2Q-Kriterium erfüllen, denkbar (15,47 bis 22,72 pro 100 000 GKV-Versicherte).
- Die Berechnung der Patientengruppe, die OCA als Monotherapie aufgrund einer vorliegenden Unverträglichkeit von UDCA erhalten, basiert auf einer Phase-III-Studie (POISE-Studie 747-301) mit 143 Patienten. Der pU multipliziert das Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Mono- und Kombinationstherapie (10 / 133) mit dem aus 7 internationalen Studien abgeleiteten Anteil der Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen [6-12]. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht nachvollziehbar.

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

Der pU geht von einer steigenden Prävalenzrate für die Jahre 2013 bis 2021 aus.

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

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

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von OCA als Monotherapie und in Kombinationstherapie mit UDCA entsprechen den Fachinformationen [2,14].

Der pU stellt die kontinuierliche Behandlung mit OCA korrekt dar.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [2,14].

Die Fachinformation von OCA sieht einen Verbrauch von 10 mg einmal täglich vor [2].

Die Fachinformation von UDCA weist einen Verbrauch von  $14 \pm 2$  mg pro kg Körpergewicht aus [14]. Aus der Dosierungstabelle 1 der Fachinformation ergibt sich für ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg ein Verbrauch von 2 Tabletten täglich mit einer Wirkstärke von jeweils 500 mg (insgesamt 1000 mg täglich). Der pU berechnet aufgrund der Angabe von  $14 \pm 2$  mg pro kg Körpergewicht eine Spanne von täglich 915,60 mg bis 1220,80 mg für ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg. Aufgrund der verfügbaren Dosierungen verwendet er für seine Berechnungen eine Spanne von 1000 mg bis 1250 mg. Die vom pU angegebene Obergrenze liegt damit jedoch über der angegebenen maximalen Dosierung von  $14 \pm 2$  mg pro kg Körpergewicht.

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von OCA geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2017 wieder. OCA ist in den Wirkstärken 5 mg und 10 mg zu je 30 Tabletten erhältlich.

Die Angaben des pU zu den Kosten von UDCA für die Kombinationstherapie mit OCA geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2017 wieder.

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

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [2,14] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für die Behandlung mit OCA Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 49 215,36 €. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Für UDCA in der Kombinationstherapie mit OCA ermittelt er zusätzlich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe einer Spanne von 703,65 € bis 823,53 €. Die vom pU angegebene Untergrenze ist plausibel. Die Obergrenze stellt jedoch eine Überschätzung dar, da der angegebene Verbrauch die maximale Dosierung gemäß Fachinformation übersteigt (ausgehend von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg).

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für OCA und UDCA beinhalten nur die Arzneimittelkosten, es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von OCA.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden und auf Basis der Angaben im Dossier nicht abschließend bewertbar.

Für OCA sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Für UDCA in der Kombinationstherapie mit OCA ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten plausibel, die Obergrenze ist jedoch aufgrund des angegebenen Verbrauchs überschätzt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

OCA wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

### 4.2 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.

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

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
OCA in Verbindung mit UDCA	erwachsene PBC-Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen	1959–9945	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden und auf Basis der Angaben im Dossier nicht abschließend bewertbar.
OCA	erwachsene PBC-Patienten, die UDCA nicht tolerieren können	181–883	

a: Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OCA: Obeticholsäure; PBC: primäre biliäre Cholangitis;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodesoxycholsäure

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

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
OCA in Verbindung mit UDCA	erwachsene PBC-Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprechen	OCA: 49 215,36 UDCA: 703,65–832,53	Die Jahrestherapiekosten für OCA sind in der Größenordnung plausibel. Bei den Jahrestherapiekosten für UDCA ist die vom pU angegebene Untergrenze plausibel. Die Obergrenze stellt jedoch eine Überschätzung dar, da der angegebene Verbrauch die maximale Dosierung gemäß Fachinformation übersteigt (ausgehend von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg).
OCA	erwachsene PBC-Patienten, die UDCA nicht tolerieren können	49 215,36	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OCA: Obeticholsäure; PBC: primäre biliäre Cholangitis;  
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; UDCA: Ursodesoxycholsäure

#### 4.5 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.



## 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Intercept. OCALIVA 5 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
3. \*Schulz M, Wandrey M, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. [Zugriff: 23.12.2016]. URL: [http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3\\_2.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3_2.pdf).
4. \*Guthoff-Hagen S. PBC 2015 - Epidemiologische Auswertungen. 2016.
5. \*Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015.
6. \*Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 715-720.
7. \*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; 19(2): 115-121.
8. \*Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(5): 790-795.
9. \*Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48(3): 871-877.
10. \*Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55(6): 1361-1367.
11. \*Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1281-1287.
12. \*Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10): 2186-2194.

13. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.

14. Dr. Falk Pharma. Ursofalk 500mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Mit \* gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

## 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 Satz 2 SGB V „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‘“. 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	Frage 7
Breidert, Matthias	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen).