



## 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

Glycerolphenylbutyrat

Vom 16. August 2018

#### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekosten .....	10
4.	Verfahrensablauf .....	10
5.	Beschluss.....	12
6.	Anhang.....	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	17
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	21
2.	Bewertungsentscheidung .....	21
2.1	Nutzenbewertung.....	21
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	21
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	21
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21
2.1.4	Therapiekosten .....	21
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>22</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	28
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	28
5.2	Stellungnahme Professor Das, Med. Hochschule Hannover .....	55
5.3	Stellungnahme Professor Häberle .....	59

5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	64
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>71</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	71

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glycerolphenylbutyrat ist der 1. März 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®) gemäß Fachinformation

Ravicti® wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/ oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Ravicti® muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat wie folgt bewertet:

Für erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von  $\geq 2$  Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/ oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, liegt für Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie zur diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienenergänzungsmittel) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der 4-wöchigen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten Cross-over-Studie der Phase III (HPN-100-006). Die pivotale Studie HPN-100-006 wurde im zweiarmigen Parallelgruppendesign zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat bei Patienten  $\geq 18$  Jahre mit Harnstoffzyklusstörungen durchgeführt.

In der Cross-over-Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine enzymatisch, biochemisch oder genetisch bestätigte Diagnose einer Harnstoffzyklusstörung aufgrund eines Defektes der Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC) oder Argininosuccinat-Synthetase (ASS) aufwiesen. Insgesamt 46 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Natriumphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat + Placebo beziehungsweise in den Behandlungsarm Glycerolphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Natriumphenylbutyrat + Placebo randomisiert. Die Behandlung betrug insgesamt 4 Wochen; nach den ersten 2 Wochen erfolgte ein Cross-over in den jeweils anderen Behandlungsarm. Nach Abschluss der Studie HPN-100-006 konnten die Patienten in eine Open-label-Extensionsstudie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten wechseln (einarmige Beobachtungsstudie HPN-100-007). Die Behandlung in der Studie erfolgte mit Glycerolphenylbutyrat bzw. Natriumphenylbutyrat zulassungskonform als Zusatztherapie zur diätischen Eiweißrestriktion und Aminosäuresubstitution. Der primäre Endpunkt der Studie war die „24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut“ zum Ende der jeweiligen Behandlungsperiode (Woche 2 und 4). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Des Weiteren wurden für die Nutzenbewertung die u.a. der Zulassung zugrundeliegenden einarmigen Studien HPN-100-005 (6- 17 Jahre, N=11), HPN-100-005SE (6- 17 Jahre, N=17), HPN-100-012 (29 Tage- 6 Jahre, N=15) und HPN-100-012SE (29 Tage- 6 Jahre, N=23) HPN-100-007 (6- 17 Jahre;  $\geq 18$  Jahre, N=60), HPN-100-009 (2 Monate- 2 Jahre, N=10), HPN-100-011 (29 Tage- 17 Jahre;  $\geq 18$  Jahre, N=88) vorgelegt, die größtenteils Patienten im Alter von 29 Tagen bis 18 Jahren einschlossen. Die Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE stellten jeweils Sicherheitserweiterungen der Studien HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012 dar. Alle supportiven Studien wurden primär zur Untersuchung der Sicherheit durchgeführt und erfassten als primären Endpunkt das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Es ist anzumerken, dass sich die supportiven Studien in ihrer Studiendauer unterschieden: Während es sich bei den Studien HPN-100-005 (14 Tage)

sowie HPN-100-012 (10 Tage) um Kurzzeitstudien handelt, beobachteten die über einen längeren Zeitraum durchgeführten Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-011, HPN-100-012SE, HPN-100-009 die Langzeiteffekte einer Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen über mindestens 6 Monate bis hin zu 2 Jahren.

Die Ergebnisse zur 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut aus den beiden o.g. Kurzzeitstudien zeigen, dass die Ammoniakkonzentration im Blut unter Therapie mit Glycerolphenylbutyrat im Normalbereich liegt und somit der dem Enzymdefekt zugrundeliegende pathologisch veränderte Ammoniakspiegel stabilisiert wird. Für keine der Studien liegen neben den Laborparametern (u.a. Blutammoniakkonzentration) verwertbare Daten zur Morbidität vor.

Neben der Sicherheit wurde im Rahmen einiger Studien auch die Lebensqualität der Patienten erfasst. Neben dem SF-36 in Studie HPN 100-007 wurde die Lebensqualität in den Studien HPN-100-005, HPN-100-005SE (6-17 Jahre) und für die pädiatrischen Patienten der Studie HPN-100-007 mit dem SF-15 erfasst. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien, wie z. B. der Änderungssensitivität hinsichtlich seiner Validität nicht abschließend beurteilt werden und die Aussagekraft der Ergebnisse zum SF-15 bleibt unklar. Unter den über einen längeren Zeitraum durchgeführten supportiven Studien wurden erwartungsgemäß kumulativ mehr UE erfasst. Hyperammonämie war das am häufigsten registrierte UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Auch der Anteil der Patienten mit SUE lag in den langfristigen Studien deutlich über dem Anteil in der kürzeren pivotalen Studie. Es ist insgesamt festzustellen, dass nicht nur die Gesamtraten der UE und SUE, sondern auch das Spektrum der UE, klassifiziert nach MedDRA (SOC und PT), in den supportiven Studien innerhalb der Altersgruppen variiert.

Die supportiven Studien weisen aufgrund fehlender Kontrollgruppen, einer großen Heterogenität (Krankheitsmanifestation, Endpunkterhebung, Alter, Entwicklungsstatus), einer unvollständigen Aufarbeitung der Endpunkte, der unterschiedlichen Studiendauern sowie Post-hoc Auswertungen ein sehr hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auf. Auch wenn diese supportiven Studien die einzige Datengrundlage für Kinder und Jugendliche darstellen, liefern sie in der Gesamtschau angesichts der genannten methodischen Limitationen für die frühe Nutzenbewertung keine über die durchgeführte RCT hinausgehenden aussagekräftigen Informationen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein „historischer Vergleich“ vorgelegt. Dieser basiert auf einarmigen, supportiven Studien und erfolgte in Form von intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichen. In den eingeschlossenen einarmigen Studien waren bis auf die therapienaiven Säuglinge in der Studie HPN-100-009 alle Patienten zu Baseline unter Natriumphenylbutyrat-Therapie und wurden auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Die Endpunkte wurden entweder retrospektiv zur Baseline (u.a. hyperammonämische Krisen, krankheitsspezifische Symptome) oder als Ausgangszustand zur Baseline (u.a. Lebensqualität) erhoben. Die historischen Vergleiche konnten aufgrund methodischer Limitationen (u.a. hohes Verzerrungspotenzial [Erinnerungsbias, unterschiedliche rückwirkende Erfassungszeiträume, unklare Systematik der Endpunkterhebung], fehlende valide Kontrollgruppe) nicht berücksichtigt werden; auch konnten potenzielle Therapieeffekte nicht von den natürlichen Entwicklungsschritten bei Kindern und Jugendlichen abgegrenzt werden. Darüber hinaus konnte hier kein dramatischer Effekt abgeleitet werden.

## Mortalität

In der Studie HPN-100-006 traten weder unter Natriumphenylbutyrat- noch unter Glycerolphanylbutyratbehandlung Todesfälle auf.

## Morbidität

### *24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut*

Als Morbiditätsendpunkt wurde in der Erwachsenenstudie die Ammoniakkonzentration im Blut erfasst. Die Ammoniakkonzentration im Blut zur Erfassung von metabolischen Veränderungen in der klinischen Praxis als Verlaufskontrolle der Harnstoffzyklusstörungen (u.a. hyperammonämische Krisen) ist in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert. Die Senkung der pathologisch erhöhten Ammoniakkonzentration im Blut bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für die 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut zeigten sich zu Woche 4 keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphanylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Dabei sind hier ggf. auftretende Unterschiede innerhalb des Normbereiches regelhaft irrelevant.

### *Anzahl und Schweregrad hyperammonämischer Krisen*

In der Studie trat während der Behandlungsperiode mit Natriumphenylbutyrat insgesamt eine hyperammonämische Krise vom Schweregrad 3 auf, wohingegen unter Glycerolphanylbutyrat keine hyperammonämische Krise beobachtet wurde. Das Ereignis unter Natriumphenylbutyrat stand im Zusammenhang mit einer Non-Compliance mit der Studienmedikation. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens hyperammonämischer Krisen. Es traten insgesamt nur wenige Ereignisse auf.

## Lebensqualität

Die Lebensqualität der Erwachsenen wurde in der pivotalen Studie mithilfe des SF-36 erhoben. Die Erhebung erfolgte in der RCT ausschließlich zur Baseline; im weiteren Studienverlauf wurde der Fragebogen nicht eingesetzt, sodass aus diesen Baselinedaten valide Vergleiche zwischen einer Behandlung mit Glycerolphanylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat nicht ableitbar sind.

## Nebenwirkungen

### *SUE, Abbruch wegen UE*

Hinsichtlich der Gesamtraten der SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphanylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei  $\geq 10\%$  Inzidenz in einem der Arme) waren in der pivotalen Studie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Glycerolphanylbutyrat (36,4%) vs. Natriumphenylbutyrat (28,9%)) – insbesondere Diarrhö (15,9% vs. 6,7%) und Flatulenz (13,6% vs. 2,2%), Erkrankungen des Nervensystems – vor allem Kopfschmerzen (13,6% vs. 8,9%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,4% vs. 4,4%). Es trat ein UE in Form einer hyperammonämischen Krise mit CTCAE-Grad 3 während der Natriumphenylbutyrat-Medikation auf, alle anderen UE wiesen CTCAE-Grad 1 oder 2 auf.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen aus einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten, 4-wöchigen Cross-over-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse dieser pivotalen RCT zeigen in keinem der Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat. Es liegt weder für den Endpunkt 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut noch für den Endpunkt hyperammonämische Krisen ein Unterschied vor. Aufgrund der geringen Anzahl der in der Studie aufgetretenen hyperammonämischen Krisen ist die Relevanz des fehlenden Unterschiedes nicht abschätzbar. In der Studie wurde die Lebensqualität ausschließlich zu Baseline erhoben, sodass sich daraus vergleichende Aussagen nicht ableiten lassen. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Da für Kinder und Jugendliche keine belastbaren Daten vorliegen, können die Effekte von Glycerolphenylbutyrat in dieser Altersgruppe jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Es kann beispielsweise nicht eingeschätzt werden, ob der derzeitige Therapiestandard bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Beeinflussung der Lebensqualität bewirkt.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Glycerolphenylbutyrat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit starken Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der Patientengruppe mit Harnstoffzyklusstörungen eine Abgrenzung nach unzureichender Therapie durch alleinige diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution nicht berücksichtigt, sodass die Obergrenze eine Überschätzung der Patientenzahl darstellt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juli 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003822/WC500199157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat soll durch in der Therapie von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Die Fachinformation sieht für Glycerolphenylbutyrat eine Dosierung von 4,5 ml/m<sup>2</sup>/Tag bis 11,2 ml/m<sup>2</sup>/Tag vor.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glycerolphenylbutyrat	3-6x täglich	365	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>2</sup> zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Untergrenze der Spanne ergibt sich demnach aus der 3x täglichen Gabe der kleinsten möglichen Menge (4,5 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag), wohingegen als Obergrenze mit der 6x täglichen Gabe mit der größten Menge (11,2 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag) gerechnet wird. Jede Einzeldosis sollte auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (ml/m <sup>2</sup> KO/Tag)	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Glycerolphenylbutyrat	4,5- 11,2	25	131,4- 350,4

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glycerolphénylbutyrat	421,89 €	1,77 €	22,75 €	397,37 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 28. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycerolphénylbutyrat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juni 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat**

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat wie folgt ergänzt:**

## **Glycerolphenylbutyrat**

Beschluss vom: 16. August 2018  
In Kraft getreten am: 16. August 2018  
BAnz AT 25.09.2018 B3

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.11.2015):**

Ravicti® wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/ oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Ravicti® muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Glycerolphenylbutyrat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie HPN-100-006 (Erwachsene): Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat zu Woche 4

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat				
	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>b)</sup>	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>b)</sup>					
<b>Mortalität</b>									
Es traten keine Todesfälle auf.									
Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat			Natriumphenylbutyrat			Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		
	N <sup>c)</sup>	MW (SD)	Median (min; max)	N <sup>c)</sup>	MW (SD)	Median (min; max)	MW (SD)	Median (min; max)	Verhältnis der geometrischen Mittel [95%-KI]; p-Wert <sup>d)</sup>
<b>Morbidität</b>									
24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut, in µmol h/l	44 <sup>e)</sup>	865,9 (660,5)	672,6 (206; 3351)	44 <sup>e)</sup>	976,6 (865,4)	652,5 (302; 4666)	-111 (579)	-47 (-2953; 1007)	0,91 [0,799; 1,034]; 0,211
Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat				
	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>d)</sup>	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>d)</sup>					
<b>Morbidität</b>									
Anzahl und Schweregrad hyperammonämischer Krisen	44	0	45	1 (2,2) <sup>f)</sup>	nicht berechnet				
<b>Lebensqualität</b>									
keine verwertbaren Daten									
<b>Nebenwirkungen</b>									
UE	44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	-				
SUE	44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847]; 0,9872				
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	44	0	45	1 (2,2) <sup>g)</sup>	nicht berechnet				
UE CTCAE-Grad ≥ 3	44	0	45	1 (2,2) <sup>f)</sup>	nicht berechnet				

Studie HPN-100-006	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat	
	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>b)</sup>	N <sup>a)</sup>	n(%) <sup>b)</sup>
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term <i>mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme</i>				
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	44	<b>16 (36,4)</b>	45	<b>13 (28,9)</b>
Bauchbeschwerden	44	0	45	3 (6,7)
Bauchschmerzen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Diarrhö	44	7 (15,9)	45	3 (6,7)
Dyspepsie	44	2 (4,5)	45	3 (6,7)
Flatulenz	44	6 (13,6)	45	1 (2,2)
Übelkeit	44	1 (2,3)	45	3 (6,7)
Erbrechen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	44	<b>7 (15,9)</b>	45	<b>7 (15,6)</b>
Schwindel	44	0	45	4 (8,9)
Kopfschmerzen	44	6 (13,6)	45	4 (8,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	44	<b>5 (11,4)</b>	45	<b>2 (4,4)</b>
Fatigue	44	3 (6,8)	45	1 (2,2)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	44	<b>3 (6,8)</b>	45	<b>4 (8,9)</b>
Verminderter Appetit	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
<b>Untersuchungen</b>	44	<b>3 (6,8)</b>	45	2 (4,4)

a) Anzahl Patienten in der Auswertung.  
b) Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt ist die Safety-Population.  
c) Die dargestellten Ergebnisse enthalten Imputationen für fehlende Werte; die dargestellten Werte sind rücktransformierte Werte auf die Originalskala (Varianzanalyse wurde mit logarithmierten Werten berechnet). Dargestellt ist die ITT-Population.  
d) Der p-Wert stammt aus einem gepaarten t-Test (Test auf Überlegenheit).  
e) In der ITT-Population wurden 44 der 46 Studienteilnehmer berücksichtigt: Ein Studienteilnehmer wurde nach der Randomisierung, aber vor der Einnahme von Studienmedikation ausgeschlossen. Ein weiterer wurde nach dem ersten Studientag aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossen.  
f) Ein Patient aus Behandlungsarm B (Glycerolphenylbutyrat → Natriumphenylbutyrat) erlitt an Studientag 28 eine HAC mit Schweregrad 3, die laut Prüfarzt im Zusammenhang mit fehlender Compliance zur Studienmedikation aufgetreten ist.  
g) Ein Patient brach die Studie an Tag 1 aufgrund erhöhter Ammoniakwerte ab.

Abkürzungen: AUC: area under the curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HAC: hyperammonämische Krise/n; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 100-250 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juli 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003822/WC500199157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat soll durch in der Therapie von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glycerolphenylbutyrat	52.214,42 - 139.238,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Glycerolphenylbutyrat**

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BANz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat wie folgt ergänzt:

**Glycerolphenylbutyrat**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. November 2015):

Ravicti® wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperomithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Ravicti® muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Glycerolphenylbutyrat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie HPN-100-006 (Erwachsene): Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat zu Woche 4

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat RR [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat			Natriumphenylbutyrat			Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		
	N <sup>c</sup>	MW (SD)	Median (min; max)	N <sup>c</sup>	MW (SD)	Median (min; max)	MW (SD)	Median (min; max)	Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>									
24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut, in µmol h/l	44 <sup>e</sup>	865,9 (660,5)	672,6 (206; 3351)	44 <sup>e</sup>	976,6 (865,4)	652,5 (302; 4666)	-111 (579)	-47 (-2953; 1007)	0,91 [0,799; 1,034]; 0,211

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat
	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Anzahl und Schweregrad hyperammonämischer Krisen	44	0	45	1 (2,2) <sup>f</sup>	nicht berechnet

**Lebensqualität**

keine verwertbaren Daten

**Nebenwirkungen**

	44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	-
UE	44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847]; 0,9872
SUE	44	0	45	1 (2,2) <sup>g</sup>	nicht berechnet
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	44	0	45	1 (2,2) <sup>f</sup>	nicht berechnet
UE CTCAE-Grad ≥ 3	44	0	45	1 (2,2) <sup>f</sup>	nicht berechnet

Studie HPN-100-006	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44	16 (36,4)	45	13 (28,9)
Bauchbeschwerden	44	0	45	3 (6,7)
Bauchschmerzen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Diarrhö	44	7 (15,9)	45	3 (6,7)
Dyspepsie	44	2 (4,5)	45	3 (6,7)
Flatulenz	44	6 (13,6)	45	1 (2,2)
Übelkeit	44	1 (2,3)	45	3 (6,7)
Erbrechen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	44	7 (15,9)	45	7 (15,6)
Schwindel	44	0	45	4 (8,9)
Kopfschmerzen	44	6 (13,6)	45	4 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	5 (11,4)	45	2 (4,4)
Fatigue	44	3 (6,8)	45	1 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44	3 (6,8)	45	4 (8,9)
Verminderter Appetit	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Untersuchungen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)



- a Anzahl Patienten in der Auswertung.
- b Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt ist die Safety-Population.
- c Die dargestellten Ergebnisse enthalten Imputationen für fehlende Werte; die dargestellten Werte sind rücktransformierte Werte auf die Originalskala (Varianzanalyse wurde mit logarithmierten Werten berechnet). Dargestellt ist die ITT-Population.
- d Der p-Wert stammt aus einem gepaarten t-Test (Test auf Überlegenheit).
- e In der ITT-Population wurden 44 der 46 Studienteilnehmer berücksichtigt: Ein Studienteilnehmer wurde nach der Randomisierung, aber vor der Einnahme von Studienmedikation ausgeschlossen. Ein weiterer wurde nach dem ersten Studientag aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossen.
- f Ein Patient aus Behandlungsarm B (Glycerolphenylbutyrat → Natriumphenylbutyrat) erlitt an Studientag 28 eine HAC mit Schweregrad 3, die laut Prüfärzt im Zusammenhang mit fehlender Compliance zur Studienmedikation aufgetreten ist.
- g Ein Patient brach die Studie an Tag 1 aufgrund erhöhter Ammoniakwerte ab.

Abkürzungen: AUC: area under the curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HAC: hyperammonämische Krise/n; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 100 bis 250 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juli 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003822/WC500199157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat soll durch in der Therapie von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glycerolphenylbutyrat	52 214,42 – 139 238,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie bei Patienten  $\geq 2$  Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glycerolphenylbutyrat
- **Handelsname:** Ravicti®
- **Therapeutisches Gebiet:** Harnstoffzyklusstörungen (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-303)

- [Modul 1 \(200,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2336/2018-03-01\\_Modul1\\_Glycerolphenylbutyrat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2336/2018-03-01_Modul1_Glycerolphenylbutyrat.pdf))
- [Modul 2 \(278,3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2337/2018-03-01\\_Modul2\\_Glycerolphenylbutyrat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2337/2018-03-01_Modul2_Glycerolphenylbutyrat.pdf))
- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2338/2018-03-01\\_Modul3A\\_Glycerolphenylbutyrat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2338/2018-03-01_Modul3A_Glycerolphenylbutyrat.pdf))
- [Modul 4 \(7,5 MB, PDF\)](#)

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2,1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(194,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2341/2018-03-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2341/2018-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2018
- Mündliche Anhörung: 09.07.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2018** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Glycerolphenylbutyrat%20-%202018-03-01-D-303>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glycerolphenylbutyrat - 2018-03-01-D-303*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.07.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.07.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat**

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	20.06.2018
Prof. Das, Med. Hochschule Hannover	19.06.2018
Prof. Häberle, Universitäts-Kinderspital Zürich	19.06.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Trilling, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gerke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Zucca, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Beckert, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Melchior, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH**

Datum	20. Juni 2018
Stellungnahme zu	Glycerolphenylbutyrat / RAVICTI
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von <math>\geq 2</math> Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. Für die Enzymdefekte Argininosuccinat-Lyase, Arginase 1 und Ornithin-Translokase standen in der EU bis dato keine zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung.</p> <p>RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden. [Horizon Pharma Ireland GmbH 2018]</p> <p>Die Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde <i>European Medicines Agency</i> (EMA) erfolgte am 27.11.2015 zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenannte „<i>Orphan Drugs</i>“) nach Beantragung durch den Zulassungsinhaber Horizon Pharma Ireland Limited. [European Medicines Agency (EMA) 2014b, European Medicines Agency (EMA) 2014c, European Medicines Agency (EMA) 2014d, European Medicines Agency (EMA) 2014e, European Medicines Agency (EMA) 2014a, European Medicines Agency (EMA) 2014f, European Medicines Agency (EMA) 2014g] Die Firma Swedish Orphan</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biovitrum GmbH schloss daraufhin gegen Ende des Jahres 2016 eine Vertriebsvereinbarung mit dem Partner Horizon Pharma Ireland Limited für das Produkt RAVICTI über einen Zeitraum von fünf Jahren ab. Während des Jahres 2017 bereitete die Swedish Orphan Biovitrum GmbH den Markteintritt in den verschiedenen europäischen Ländern vor, so dass wir bei der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA GmbH) erst am 12. Februar 2018 melden konnten.</p> <p>Das <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) erteilte am 10. Juni 2010 die <i>Orphan Drug Designation</i> für RAVICTI, welche bei Zulassung erneut bestätigt wurde. Dies wurde damit begründet, dass es seit der Ersterteilung des <i>Orphan Drug Status</i> im Jahr 2010 keine Veränderung in der Schwere der Erkrankung gegeben hat und die Harnstoffzyklusdefekte eine beeinträchtigende und lebensbedrohliche Erkrankung geblieben sind, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen und mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert sind. Zudem besitzt der in der EU zugelassene Wirkstoff Natriumphenylbutyrat (NaPBA; Ammonaps<sup>®</sup>, Pheburane<sup>®</sup>) lediglich für drei der Enzymdefekte (Carbamoylphosphat-Synthetase 1, Ornithin-Transcarbamylase und Argininosuccinat-Synthetase) eine Zulassung. Für die Enzymdefekte Argininosuccinat-Lyase, Arginase 1 und Ornithin-Translokase standen in der EU bis dato keine zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Darüber hinaus sah das COMP einen signifikanten Nutzen hinsichtlich eines deutlich geringeren Auftretens hyperammonämischer Krisen (<i>Hyperammonemic Crisis</i>, HAC) unter RAVICTI als unter anderen Behandlungsoptionen sowie der Verfügbarkeit als Lösung, welche insbesondere für Kinder vorteilhaft ist und die Therapietreue verbessern kann. [European Medicines Agency (EMA) 2015a]</p>	

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p><b>Klinisches Entwicklungsprogramm</b></p> <p>Dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat liegt ein umfassendes klinisches Entwicklungsprogramm zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit im Indikationsgebiet der Harnstoffzyklusdefekte (<i>Urea Cycle Disorders</i>) zugrunde. Insgesamt wurden 114 Patienten mit sechs Enzymdefekten (CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und HHH) in 4 Kurzzeit- (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) und 3 Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012SE; je 12 Monate) eingeschlossen (Abbildung 1). Die Patienten aus den drei Langzeitstudien konnten nachfolgend noch in eine Phase-IV-Studie (HPN-100-011) übergehen. Alle klinischen Studien wurden in den USA und Kanada durchgeführt.</p> <p><b>Phase-II: Kurzzeit-, Switch-Over Studien (N=80)</b></p> <p>Studienbeginn Stabile Dosierung von Natriumphénylbutyrat (NaPBA) und eine kontrollierte Proteinidiät 24-Stunden PK/NH<sub>3</sub></p> <p>Äquimolare Dosierung von Glycerolphenylbutyrat (GPB) Kontrollierte Proteinidiät 24-Stunden PK/NH<sub>3</sub></p> <p><b>Phase-III</b> Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie</p> <p><b>Langzeitstudien (12 Monate) GPB-Behandlung (N=100), einschließlich Vorliegen der 12-monatigen medizinischen Vorgeschichte unter NaPBA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monatliche Erhebung von Blutproben</li> <li>• Erfassung von hyperammonämischen Krisen</li> <li>• Erhebung der Symptomatik</li> <li>• Beurteilung der neurokognitiven Funktionen</li> </ul> <p><b>Abbildung 1: Klinisches Entwicklungsprogramm zu Glycerolphenylbutyrat</b></p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vier Kurzzeitstudien verglichen die 24-Stunden-Ammoniakkontrolle während einer äquivalenten <i>steady-state</i> Dosierung von Glycerolphenylbutyrat und dem Komparator Natriumphenylbutyrat anhand von Patienten im Alter von zwei Monaten bis über 70 Jahren. Darüber hinaus wurde in den Langzeit-<i>Open-Label</i> Studien und relativ zu der 12-monatigen Behandlung mit Natriumphenylbutyrat vor Studieneinschluss das Auftreten hyperammonämischer Krisen, die Entwicklung der Symptomatik sowie der kognitiven Funktionen bewertet.</p> <p>Während des Zulassungsprozesses bestätigte das <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (CHMP), dass eine absolute Patientenzahl, wie sie in der ICH E1-<i>Guideline</i> empfohlen wird [The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 1994], auf Basis der limitierten Prävalenz der UCD nicht erreicht werden kann. Folglich sollte sichergestellt werden, dass zumindest 75 Patienten Glycerolphenylbutyrat in der intendierten Zulassungsdosierung für mindestens ein Jahr erhalten, um die Langzeit-Sicherheit bewerten zu können. Derzeit wird die Langzeit-Sicherheit über weitere 10 Jahre im Rahmen von zwei Registerstudien in den USA (<i>Long-Term Registry of Patients With Urea Cycle Disorders</i> (HPN-100-014)) sowie Europa (<i>European Post-Authorization Registry for RAVICTI® Oral Liquid in Partnership with the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases</i>; Heidelberg (HZNP-RAV-401)) untersucht. [Horizon Pharma Ireland Ltd. 2017, Hyperion Therapeutics 2013]</p> <p>Berücksichtigt man, dass in den USA ca. 400 Patienten mit der zugelassenen Substanz Natriumphenylbutyrat behandelt wurden, so haben ungefähr 20 % aller mit NaPBA behandelten Patienten in den USA am klinischen Studienprogramm von Glycerolphenylbutyrat</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
teilgenommen. [Horizon Therapeutics Limited 2015] Dies unterstreicht das umfassende	
<p>Studienprogramm von Glycerolphenylbutyrat.</p> <p>Im Vergleich dazu beruhte die Zulassung für NaPBA bei der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) im Jahr 1996 auf einer Ausarbeitung im Rahmen einer offenen, nichtvergleichenden multizentrischen Studie. Innerhalb einer ersten Studienphase (1985–1994) wurden 162 Patienten, von denen 148 Patienten ausgewertet werden konnten (99 OTC-Patienten, 31 ASS-Patienten sowie 18 CPS1-Patienten), eingeschlossen. Langzeit-Sicherheitsdaten waren spärlich und auch die Möglichkeit eines Vergleiches zu anderen Behandlungsoptionen war nicht gegeben. [European Medicines Agency (EMA) 2005]</p> <p>Hingegen lassen die einarmigen Langzeitstudien für Glycerolphenylbutyrat insbesondere durch die Erfassung der 12-monatigen Vorgeschichte unter NaPBA einen Vergleich bzw. Rückschluss auf eine bessere Ammoniakkontrolle und damit einhergehend einer Verringerung an hyperammonämischen Krisen zu, welches unter anderem den therapierelevanten Nutzen von Glycerolphenylbutyrat widerspiegelt.</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>Der Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat</b></p> <p>Ein Defekt des Harnstoffzyklus ist eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die eine Gruppe von Mangelzuständen an einem der Enzyme oder Transporter umfasst, welche im Harnstoffzyklus Ammoniak in Harnstoff umwandeln. Das Fehlen oder eine schwere Dysfunktion der Enzyme oder Transporter führt zur Akkumulation einer toxischen Ammoniakmenge im Blut oder Gehirn der betroffenen Patienten. [Brusilow 1996, Häberle 2014]</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) ist ein stickstoffbindendes Arzneimittel, welches eine Stickstoffausscheidung über einen alternativen Stoffwechselweg zum Harnstoffzyklus ermöglicht.</p> <p>Basierend auf seiner chemischen Struktur (Triglycerid mit drei Molekülen 4-Phenylbutyrsäure) besitzt Glycerolphenylbutyrat die Eigenschaft eines Pre-Prodrugs. Durch Konjugation mit Glutamin werden – analog zum ebenfalls zugelassenen Wirkstoff NaPBA – 2 Mol Stickstoff über die Niere ausgeschieden. Auch wenn die beiden Wirkstoffe Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat einen vergleichbaren Wirkmechanismus besitzen, kommt es durch die chemische Variation bei Glycerolphenylbutyrat zu den nachfolgend aufgeführten wesentlichen und relevanten Vorteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• langsamere und gleichmäßigere Freisetzung des aktiven Metaboliten im Dünndarm (aufgrund der chemischen Struktur eines Pre-Prodrug) und damit einhergehend: [Guha 2013, Häberle 2014, Oishi 2014]<ul style="list-style-type: none"><li>○ eine verbesserte Ammoniakkontrolle über einen Zeitraum von 24 Stunden;</li><li>○ keine Bildung eines unangenehmen Körpergeruches;</li><li>○ die Vermeidung einiger gastrointestinaler Nebenwirkungen.</li></ul></li><li>• keine hohe Natriumbelastung, welche [Häberle 2014, Oishi 2014]<ul style="list-style-type: none"><li>○ einen nachteiligen Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt haben kann;</li><li>○ das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht;</li><li>○ Komplikationen für Patienten mit weiteren Komorbiditäten mit sich bringt (z. B. Bluthochdruck, Nierenerkrankungen).</li></ul></li></ul>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycerolphenylbutyrat liegt als Lösung vor, welche [Guha 2013, Häberle 2014, Oishi 2014]:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die Einnahme, insbesondere für Kinder/Jugendliche und Neugeborene, wesentlich vereinfacht;</li> <li>○ die Tablettenlast für die Patienten drastisch reduziert;</li> <li>○ einen erheblich besseren Geschmack als die bisherigen Tabletten/Granulat besitzt und die Therapietreue dadurch maßgeblich verbessert.</li> </ul> </li> </ul> <p>Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führt in seiner Nutzenbewertung zu Glycerolphenylbutyrat auf, dass „ [...] das Medikament NaPBA einen aversiven Geruch und Geschmack“ hat bzw. ausgeprägte gustatorische und olfaktorische Eigenschaften besitzt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]</p>	
<p><b>Klinische Daten zu Glycerolphenylbutyrat</b></p> <p>Für die Zulassung wurden die 4 Kurzzeit- (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) bzw. die 3 Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012SE; je 12 Monate) im Rahmen einer jeweils gepoolten Datenauswertung aufbereitet. Die nachfolgenden signifikanten Ergebnisse zugunsten von Glycerolphenylbutyrat konnten dabei erzielt werden:</p> <p><u>Kurzzeitstudien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verbesserte 24-Stunden-Ammoniakkontrolle:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Verhältnis der geometrischen Mittel =</i></li> </ul> </li> </ul>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;"><i>0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]), p = 0,0017</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Senkung der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>MD = -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]), p = 0,0076</i></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Langzeitstudien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der neurokognitiven Funktionen (für Kinder und Jugendliche im Alter von 6–17 Jahren): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>BRIEF – Verhaltensregulations-Index:</i> <i>MD = -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913]), p = 0,0275</i></li> <li>○ <i>BRIEF – kognitiver Regulations-Index:</i> <i>MD = -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853]), p = 0,0005</i></li> <li>○ <i>BRIEF – exekutiver Gesamtwert:</i> <i>MD = -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]), p = 0,0008</i></li> </ul> </li> <li>• Verringerung an hyperammonämischen Krisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise:</i> <i>OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433</i></li> <li>○ <i>Anzahl an hyperammonämischen Krisen:</i> <i>MD = -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]), p = 0,0014</i></li> </ul> </li> <li>• Verbesserung der Symptomatik:</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Anzahl an Symptomen pro Patient:</i> <i>MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]), p &lt; 0,0001</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – Phenylacetat-Körpergeruch:</i> <i>OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – abdominale Schmerzen:</i> <i>OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p &lt; 0,001</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – Übelkeit:</i> <i>OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund:</i> <i>OR = 0,143 (95 %-KI [0,043; 0,479]), p &lt; 0,001</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – Erbrechen:</i> <i>OR = 0,077 (95 %-KI [0,010; 0,588]), p = 0,0018</i></li> <li>○ <i>Symptomatik – Sodbrennen:</i> <i>OR = 0,167 (95 %-KI [0,037; 0,745]), p = 0,0129</i></li> </ul> <p>Die drei 12-Monatsstudien demonstrierten, dass sich die verbesserte Ammoniakkontrolle während der Kurzzeitstudien in einer sehr guten dauerhaften Ammoniakkontrolle bei Kindern sowie Erwachsenen widerspiegelte. Darüber hinaus wurde im Kontext dieser Langzeit-<i>Open-Label</i> Studien und relativ zu der 12-monatigen Behandlung mit Natriumphenylbutyrat vor Studieneinschluss deutlich, dass die Häufigkeit hyperammonämischer Krisen um 50 % reduziert wurde und unter den Kindern zwischen 6 bis 17 Jahren, die neurokognitiven Funktionen verbessert wurden. [Horizon Therapeutics Limited 2015]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die zu toxisch erhöhten Ammoniakspiegeln im Blut führen. Klinisch manifestiert sich ein Harnstoffzyklusdefekt in einer Neurotoxizität durch den krankhaft erhöhten Ammoniakgehalt im Blut (Hyperammonämie; &gt; 150 µmol/l bei Neugeborenen und &gt; 100 µmol/l jenseits des Neugeborenenalters; Notfallbehandlung bei &gt; 200 µmol/l) [Mayatepek 2014, Mönch 2010], der unbehandelt zu Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund von Gehirnödemem führen kann. [Cohn 2004, Rügger 2014, Summar 2001] Da Ammoniak in der Lage ist, leicht die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [Gropman 2007], kommt es zu Störungen sowohl der kognitiven als auch der motorischen Fähigkeiten. [Müller-Marbach 2011] Folglich wird dem Ammoniak-Spiegel im Blut in der Fachliteratur eine hohe klinische Relevanz zugemessen und dient gleichermaßen als zentrales Element für die Therapiesteuerung. Die Bewertung des Ammoniak-Spiegels ist somit unmittelbar für den Patienten von Relevanz.</p> <p>Harnstoffzyklusdefekte sind bei einem Auftreten einer hyperammonämischen Krise, die stets eine Notfallsituation darstellt und einer intensivmedizinischen Behandlung (z. B. Hämodialyse) bedarf, mit schwerwiegenden Folgen bzw. in unbehandeltem Fall mit tödlichem Ausgang assoziiert.</p> <p>Eine Prognose zum Krankheitsverlauf ist insbesondere abhängig von der Schwere, der Dauer und der Häufigkeit einer hyperammonämischen Krise, obgleich signifikante kognitive Beeinträchtigungen auch bereits nach einer einzelnen Episode der metabolischen Dekompensation</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen aus einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten, 4-wöchigen Cross-over-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse dieser pivotalen RCT zeigen in keinem der Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat.</p> <p>In der Studie HPN-100-006 traten weder unter Natriumphenylbutyrat- noch unter Glycerolphenylbutyratbehandlung Todesfälle auf.</p> <p>Als Morbiditätsendpunkt wurde in der Erwachsenenstudie die Ammoniakkonzentration im Blut erfasst. Die Ammoniakkonzentration im Blut zur Erfassung von metabolischen Veränderungen in der klinischen Praxis als Verlaufskontrolle der Harnstoffzyklusstörungen (u.a. hyperammonämische Krisen) ist in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert. Die Senkung der pathologisch erhöhten Ammoniakkonzentration im Blut bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für die 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut zeigten sich zu Woche 4 keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Dabei sind hier ggf. auftretende Unterschiede innerhalb des Normbereiches regelhaft irrelevant.</p> <p>In der Studie trat während der Behandlungsperiode mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auftreten können. [Msall 1984, Rüegger 2014]</p> <p>Bei frühzeitiger Erkennung und konsequenter Behandlung können der Krankheitsverlauf, die Überlebensdauer sowie die Wahrscheinlichkeit einer normalen Entwicklung positiv beeinflusst werden. [Summar 2001, Urea Cycle Disorders Conference Group 2001] Trotz der vorhandenen Therapieoptionen (Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat, Carglumsäure) existiert im Indikationsgebiet der UCD ein erheblicher therapeutischer Bedarf, da die bisherigen Therapieoptionen die folgenden Limitationen/Nachteile mit sich bringen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Mortalität liegt je nach Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung noch zwischen 25–90 % [Batshaw 2014, Häberle 2018, Nassogne 2005];</li> <li>• 4–55% der Patienten weisen erkennbare (zum Teil auch schwerwiegende) kognitive Behinderungen auf [Ah Mew 2013, Krivitzky 2009, Regier 2013, Seminara 2010];</li> <li>• auch bei scheinbar gut eingestellten Patienten treten eine suboptimale Kontrolle der Ammoniakwerte, subklinische neurokognitive Dysfunktionen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität auf;</li> <li>• in vielen Fällen kommt es zu einem sukzessiven Voranschreiten der Erkrankung, da die Therapie nicht optimal eingehalten wird. Die Gründe dafür liegen nur partiell im Kooperationswillen des Patienten. [Müller-Marbach 2011];</li> <li>• 10 % der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer hyperammonämischen Krise sind auf mangelnde medikamentöse Therapietreue zurückzuführen. [Summar 2008] Die Ursachen liegen:</li> </ul>	<p>Natriumphenylbutyrat insgesamt eine hyperammonämische Krise vom Schweregrad 3 auf, wohingegen unter Glycerolphenylbutyrat keine hyperammonämische Krise beobachtet wurde. Das Ereignis unter Natriumphenylbutyrat stand im Zusammenhang mit einer Non-Compliance mit der Studienmedikation. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens hyperammonämischer Krisen. Es traten insgesamt nur wenige Ereignisse auf.</p> <p>Die Lebensqualität der Erwachsenen wurde in der pivotalen Studie mithilfe des SF-36 erhoben. Die Erhebung erfolgte in der RCT ausschließlich zur Baseline; im weiteren Studienverlauf wurde der Fragebogen nicht eingesetzt, sodass aus diesen Baselinedaten valide Vergleiche zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat nicht ableitbar sind.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten der SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei <math>\geq 10</math> % Inzidenz in einem der Arme) waren in der pivotalen Studie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Glycerolphenylbutyrat (36,4%) vs. Natriumphenylbutyrat (28,9%)) – insbesondere Diarrhö (15,9% vs. 6,7%) und Flatulenz (13,6% vs. 2,2%), Erkrankungen des Nervensystems – vor allem Kopfschmerzen (13,6% vs. 8,9%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,4% vs. 4,4%). Es trat ein UE in Form einer hyperammonämischen</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>○ im bitteren Geschmack von Natriumphenylbutyrat,</li><li>○ in der zu verabreichenden Menge an Substanz sowie</li><li>○ in der Basissymptomatik der Erkrankung, die mit gastrointestinalen Problemen einhergeht.</li><li>• das Prodrug Phenylbutyrat besitzt einen extrem unangenehmen Geschmack und Geruch [Guffon 2012]: Bitterstoffe rufen Ablehnungsreflexe wie Übelkeit und Erbrechen hervor [Mennella 2008], wodurch die erforderliche Menge an Natriumphenylbutyrat, vor allem bei Kindern teilweise nur schwer auf oralem Weg eingenommen werden kann.</li><li>• Das Medikament Pheburane stellt eine maskierte Variante des Wirkstoffes Natriumphenylbutyrat dar, welches die „Akzeptanz“, „Bitterkeit“ und „Salzigkeit“ verbessert. Nachteile liegen<ul style="list-style-type: none"><li>○ in der kurzen Dauer des Markierungs-Effektes, wodurch die Dosis in kurzem Abstand und größerer Flüssigkeitsmenge eingenommen werden muss,</li><li>○ in der geringeren Wirkstärke, sodass eine größere Menge an Granulat benötigt wird sowie</li><li>○ in der begrenzten Möglichkeit der Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern, da eine Applikation über Nasen- oder Gastrostomiesonde nicht möglich ist. [Lucane Pharma 2017]</li></ul></li><li>• Der unangenehme Körpergeruch, der aus dem Zwischenprodukt Phenylacetat resultiert, bleibt unabhängig von der Verabreichungsvariante von Natriumphenylbutyrat bestehen. Daher</li></ul>	<p>Krise mit CTCAE-Grad 3 während der Natriumphenylbutyrat-Medikation auf, alle anderen UE wiesen CTCAE-Grad 1 oder 2 auf.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besteht die Gefahr der Stigmatisierung bei Schulkindern und Jugendlichen im Freundeskreis, welches ein Risiko bezüglich der Therapietreue mit sich bringt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tablettenlast unter Natriumphenylbutyrat:<ul style="list-style-type: none"><li>○ bis zu 40 der bitterschmeckenden Tabletten (Länge 1,6 x Breite 0,9 x Höhe 0,6 Zentimeter) pro Tag;</li><li>○ pädiatrische Patienten: 3-6-mal täglich bis zu 7 Tabletten.</li></ul></li><li>• Die großen Mengen an schlecht schmeckender Substanz verstärken zudem Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion [Mennella 2008], die ohnehin schon zu den Grundsymptomen von Harnstoffzyklusstörungen gehören.</li><li>• Bei Patienten, die den Geschmack nicht tolerieren können, muss das Arzneimittel somit als Granulat über einen Gastrostomieschlauch oder eine Nasensonde appliziert werden. [Brusilow 1996, Kibleur 2014]</li><li>• die hohe Zufuhr durch das Natriumsalz von Phenylbutyrat stellt eine starke Belastung für den menschlichen Organismus dar:<ul style="list-style-type: none"><li>○ erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Ödems;</li><li>○ gastrointestinale Beschwerden, da das säurehaltige Phenylbutyrat im Dünndarm freigesetzt und vom Körper absorbiert wird. [Guha 2013]</li></ul></li><li>• eingeschränkte Datenlage der verfügbaren Therapieoptionen. [Iannitti 2011]</li></ul>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit RAVICTI wird den betroffenen Patienten eine Alternative zu Natriumphenylbutyrat angeboten, welche eine bessere Ammoniakkontrolle in einer natrium- und zuckerfreien Darreichungsform ermöglicht und sowohl die enorme Tablettenlast als auch den mit Natriumphenylbutyrat assoziierten negativen Geschmack sowie Körpergeruch eliminiert.</p> <p>Glycerolphenylbutyrat ist eine geruchs- sowie annähernd geschmacklose und natriumfreie weißgelbe Lösung zum Einnehmen, bei der lediglich drei Teelöffel Glycerolphenylbutyrat einer Anzahl von 40 Tabletten Natriumphenylbutyrat gegenüberstehen (äquimolekulare Dosis). [Guha 2013]</p> <p>Nicht nur bei pädiatrischen, sondern auch erwachsenen Patienten könnte diese Eigenschaften in einer besseren Therapietreue und somit Reduktion der Krankheitsbelastung resultieren. Dies wird so auch in der nun vorliegenden aktualisierten Leitlinie zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen formuliert: „<i>This new drug formulation offers the chance to increase the quality of life in patients by favoring intake</i>“. [Häberle 2018]</p> <p>Die verlängerte Wirkungsdauer von RAVICTI ermöglicht eine über den Tagesverlauf verteilte gleichmäßigere Ausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffwechselendprodukte. Als Ergebnis daraus zeigt sich bei den betroffenen UCD-Patienten eine bessere Kontrolle der Ammoniak-Blutwerte über den Tag, die mit einer Verringerung hyperammonämischer Ereignisse einhergeht. [European Medicines Agency (EMA) 2015b]</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kinder und Jugendliche</b></p> <p>Hervorzuheben ist die besondere Situation von Kindern und Jugendlichen in der Behandlung von chronischen Erkrankungen.</p> <p>Wie bereits im Abschnitt „Therapeutischer Bedarf“ beschrieben, kann eine mangelnde Therapietreue zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. So kann es insbesondere durch fehlende Therapietreue beim Übergang vom Kindesalter in die Pubertät zu besonders gravierenden Stoffwechsellentgleisungen kommen. [Müller-Marbach 2011]</p> <p>Ausgelöst wird diese fehlende Therapietreue oftmals aufgrund der Menge an schwer einzunehmenden und schlecht schmeckenden Tabletten des Wirkstoffes NaPBA. Dies verdeutlicht insbesondere ein Verfahren des Bayerischen Landessozialgerichtes vom 05. Juli 2006. [Bayerisches Landessozialgericht 2006]</p> <p>Vorgestellt wird der Fall einer 12-jährigen OTC-Patientin, die sowohl diätetisch als auch medikamentös behandelt wurde. Der mit der Therapie einhergehende „<i>Pill Burden</i>“ resultierte aus der täglichen Einnahme von 22 Tabletten Ammonaps<sup>®</sup>, 12 Kapseln Aminosäuren, 12 Kapseln Natriumbenzoat sowie 8 Gramm Citrullinpulver. Die Nahrungsaufnahme sei bereits durch die erforderliche Diät (welche nur ca. 20 % der normal aufgenommenen Eiweißmenge enthält) sehr stark eingeschränkt, was sich auch auf eine Einnahme von Ammonaps<sup>®</sup> auswirke. Das Gericht folgte der überzeugenden Einschätzung der Gutachter, dass es sich bei Ammonaps<sup>®</sup> um relativ große Tabletten mit einer rauen Oberfläche handle, „[...] <i>die mit erheblichen Flüssigkeitsmengen – entsprechend auch der Stellungnahme des Medizinischen Dienstes – eingenommen werden müssen.</i>“ Diese Mengen sind „[...] <i>so groß, dass dadurch der Magen bereits gefüllt wird</i></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und Einnahmefehler immer wieder auftreten.“</i></p> <p>Diese Tabletten „<i>müssten mit so großen Flüssigkeitsmengen eingetrunk</i>en werden, dass die physiologische Kapazität des Magens unter ohnehin erschwerten Bedingungen erreicht werde, was zu Einnahmefehlern führe. [...] Eine Verabreichung in Granulat ist [...] ebenfalls [...] nicht möglich“, da aufgrund der diätetischen Ernährung das Ammonaps<sup>®</sup>-Granulat nicht ausreichend mit den Mahlzeiten vermischt werden könne. [Bayerisches Landessozialgericht 2006]</p> <p>Die gerichtlichen Gutachter führten in ihrer Stellungnahme ebenfalls eindrucksvoll aus, dass es zu einer Oppositionshaltung gegenüber den die Behandlung überwachenden Eltern sowie mit beginnender Pubertät häufig auch zu Konflikten zwischen Eltern und Kindern kommen könne, welche die umfangreiche und belastende medikamentöse Behandlung in vielen Fällen weiter erschwere. In der Folge resultieren daraus stationäre Krankenhausaufenthalte, welche durch die „<i>unzutreffende Stoffwechselmedikation</i>“ ausgelöst werden. [Bayerisches Landessozialgericht 2006]</p> <p>Daher ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme (Lösung, kleine Volumina) in der Therapietreue bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und somit diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fazit</b></p> <p>Die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) adressiert maßgeblich und unmittelbar den bestehenden therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten. Dieser neue Wirkstoff bietet Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten eine Behandlungsoption, die es ermöglicht, eine bessere Kontrolle der Ammoniakspiegel zu gewährleisten, ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden – unter anderem durch ein geringeres Auftreten lebensbedrohlicher hyperammonämischer Krisen – und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.</p> <p>Durch die darüber hinaus einfachere Einnahme als Lösung (nur kleine Volumina notwendig), die wesentlich zur Therapietreue (insbesondere bei Kindern) beitragen kann, nimmt Glycerolphenylbutyrat eine wichtige Rolle im Versorgungsalltag ein.</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen aus einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten, 4-wöchigen Cross-over-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse dieser pivotalen RCT zeigen in keinem der Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat. Es liegt weder für den Endpunkt 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut noch für den Endpunkt hyperammonämische Krisen ein Unterschied vor. Aufgrund der geringen Anzahl der in der Studie aufgetretenen hyperammonämischen Krisen ist die Relevanz des fehlenden Unterschiedes nicht abschätzbar. In der Studie wurde die Lebensqualität ausschließlich zu Baseline erhoben, sodass sich daraus vergleichende Aussagen nicht ableiten lassen. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Da für Kinder und Jugendliche keine belastbaren Daten vorliegen, können die Effekte von Glycerolphenylbutyrat in dieser Altersgruppe jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Es kann beispielsweise nicht eingeschätzt werden, ob der derzeitige Therapiestandard bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglicherweise eine Beeinflussung der Lebensqualität bewirkt.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Glycerolphenylbutyrat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Generelle Anmerkung:</u></p> <p>Im nachfolgenden Teil der Stellungnahme nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Stellung. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018]</p> <p>Grundlage für die Bewertung der Jahrestherapiekosten des IQWiG bildet bereits die aktuelle Fachinformation mit Stand vom 27.02.2018, welche sich gegenüber der im Dossier eingereichten Version (mit Stand vom Juni 2017) geändert hat. Im Vergleich zur Vorversion wurden in der derzeitigen Fassung der Fachinformation die aktuellen Stabilitätsdaten von Glycerolphenylbutyrat berücksichtigt, welche eine Haltbarkeit von 14 Tagen nach Öffnung ermöglichen. [Horizon Pharma Ireland GmbH 2018]</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 10, Zeilen 1–2	<p>Das IQWiG kommentiert, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) nicht die gemäß Fachinformation vorgesehene Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml zur Ermittlung des Verbrauches berücksichtigt hat.</p> <p><u>Anmerkung Swedish Orphan Biovitrum GmbH:</u></p> <p>Da eine Einnahme von Glycerolphénylbutyrat sehr patientenindividuell zwischen 3–6-mal täglich erfolgen kann, ist eine exakte Aufrundung auf die nächsten 0,5 ml im Zuge der Kostenermittlung nicht quantifizierbar. Darüber hinaus ist fraglich, inwiefern eine Aufrundung der Dosierung auf die nächsten 0,5 ml in der Praxis wirklich umgesetzt und durchgeführt wird. Anhand der in der Nutzenbewertung dargelegten oberen Grenze des Verbrauches (Tagesdosis 21,17 ml aufgeteilt auf 6 Applikationen: 21,17 ml geteilt durch 6 = 3,53 ml) wäre es sehr praxisfern für die 0,03 ml auf die nächsten 0,5 ml aufzurunden. Dies würde zu einer leichten Übertherapie über die Jahre hinweg führen, die nicht notwendig ist. Auch seitens der Behandler wird die flächendeckende Umsetzung der Aufrundung auf die nächsten 0,5 ml kritisch gesehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ein Aufrunden der Dosierung auf die nächsten 0,5 ml entspricht mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dem Behandlungsalltag. Die vorgelegte Berechnung der Jahrestherapiekosten sollte damit aus</p>	<p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>3</sup> zugrunde gelegt: durchschnittliche Körpergröße: 0,67 m (&lt; 1Jahr), 1,74 m (17 bis &lt; 18 Jahre), 1,72 m (≥ 18 Jahre), durchschnittliches Körpergewicht: 7,5 kg (&lt; 1Jahr), 67,1 kg (17 bis &lt; 18 Jahre), 76,3 kg (≥ 18 Jahre). Hieraus berechnet sich nach Du Bois 1916 jeweils eine Körperoberfläche von 0,36 m<sup>2</sup> für Patienten &lt; 1 Jahr, 1,81 m<sup>2</sup> für Patienten 17 bis &lt; 18 Jahre und 1,89 m<sup>2</sup> für Patienten ≥ 18 Jahre.</p> <p>Für die Berechnung der Untergrenze der Spanne wird die tägliche Gabe der kleinsten möglichen Menge der Patienten &lt; 1 Jahr (4,5 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag) und für die Obergrenze die tägliche Gabe der größtmöglichen Menge der Patienten 17 bis &lt; 18 Jahre (11,2 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag) herangezogen.</p> <p>Die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der zulassungskonformen täglichen Gabe der kleinsten möglichen Menge (4,5 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag), wohingegen als Obergrenze mit der täglichen Gabe mit der größten Menge (11,2 ml/ m<sup>2</sup> KOF/Tag) gerechnet wird. Dabei wurde in der Kostenberechnung sowohl bei der kleinstmöglichen als auch bei der größtmöglichen Menge jede Einzeldosis auf 0,5 ml aufgerundet, wobei exemplarisch entsprechend der Angaben der Fachinformation die</p>

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH bestehen blieben, um den Versorgungskontext korrekt abzubilden.	Tagesgesamtdosis auf 3 oder 6 Einzelgaben aufgeteilt wurde. Es handelt sich hierbei um eine kalkulatorische Größe; in Einzelfällen kann ggf. eine geringere Tagesgesamtdosis resultieren.
Seite 11, Zeilen 11–21	<p>Das IQWiG merkt an, dass der pU die Kosten für die erforderlichen Applikationsspritzen (zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) zu den Standardpackungen nicht in seine Kostenberechnung einbezieht.</p> <p><u>Anmerkung Swedish Orphan Biovitrum GmbH:</u></p> <p>Wie im Modul 3 des zu bewertenden Dossiers ausgeführt wurde, fand eine Einbeziehung der Kosten für die Applikationsspritzen im Rahmen der Dossiererstellung nicht statt, da kein genauer Erstattungsbetrag ermittelt werden konnte. Dies liegt darin begründet, dass in der Erstattung von Hilfsmitteln mehrere Faktoren Berücksichtigung finden müssen. So sind die Abrechnungsbeträge unter anderem abhängig von der Vertragsvereinbarung mit der jeweiligen Krankenkasse sowie dem Bundesland.</p> <p>Nichtsdestotrotz stimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH dem IQWiG zu, dass die in der LauerTaxe angegebenen Nettopreise zu den jeweiligen Applikationsspritzen in die Berechnung der Gesamtjahrestherapiekosten von Glycerolphénylbutyrat hätten einbezogen werden können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine	

## Literaturverzeichnis

1. Ah Mew, N., Krivitzky, L., McCarter, R., Batshaw, M., Tuchman, M. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *The Journal of pediatrics* 2013; 162(2): 324-329.e1.
2. Batshaw, M. L., Tuchman, M., Summar, M., Seminara, J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2014; 113(1-2): 127-130.
3. Bayerisches Landessozialgericht. Beschluss vom 05.07.2006. Aktenzeichen L 5 B 263/06 KR ER. [online]. URL: <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/esgb/export.php?modul=esgb&id=59222&exportformat=PDF> [Zugriff: 22.02.2016]. 2006.
4. Brusilow, S. W., Maestri, N. E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv. Pediatr.* 1996; 43: 127-170.
5. Cohn, R. M., Roth, K. S. Hyperammonemia, bane of the brain. *Clinical pediatrics* 2004; 43(8): 683-689.
6. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of hyperargininaemia. EMA/COMP/123476/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093954.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014a.
7. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of argininosuccinic aciduria. EMA/COMP/123458/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093953.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014b.
8. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of carbamoyl-phosphate synthase-1 deficiency. EMA/COMP/110042/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093949.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093949.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014c.
9. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 1. EMA/COMP/123430/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093952.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093952.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014d.
10. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 2. EMA/COMP/122534/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093950.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093950.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014e.
11. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine carbamoyltransferase deficiency. EMA/COMP/123283/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093951.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093951.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014f.
12. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine translocase

- deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/123548/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500093955.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093955.pdf) [Zugriff: 09.02.2016]. 2014g.
13. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015 [online]. Stand: 18.12.2015. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2015/12/WC500199268.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500199268.pdf). 2015a.
  14. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Ravicti. EMA/676925/2015 [online]. Stand: 24.09.2015. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003822/WC500199159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf) [Zugriff: 29.12.2015]. 2015b.
  15. European Medicines Agency (EMA). Ammonaps: EPAR - Scientific Discussion [online]. Stand: 2005. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000219/WC500024748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000219/WC500024748.pdf). 2005.
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat [online]. Stand: 01.06.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf) [Zugriff: 01.06.2018]. 2018.
  17. Gropman, A. L., Summar, M., Leonard, J. V. Neurological implications of urea cycle disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 2007; 30(6): 865-879.
  18. Guffon, N., Kibleur, Y., Copalu, W., Tissen, C., Breitzkreutz, J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(12): 1081-1085.
  19. Guha, M. Urea cycle disorder drug approved. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31(4): 274.
  20. Häberle, J. Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen. REVISION UCD GUIDELINE – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006 [online]. Stand: 31.05.2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-006l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf) [Zugriff: 18.06.2018]. 2018.
  21. Häberle, J., McCandless, S. E. Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2014; 4: 63-70.
  22. Horizon Pharma Ireland GmbH. RAVICTI: Fachinformation [online]. Stand: 27.02.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 02.06.2018]. 2018.
  23. Horizon Pharma Ireland Ltd. Study Protocol. HZNP-RAV-401: European Post-Authorization Registry for RAVICTI<sup>®</sup> (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid in Partnership with the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). Version 4.0. Stand: 28.09.2017. 2017.
  24. Horizon Therapeutics Limited. RAVICTI<sup>®</sup> (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid. Clinical Overview CTD 2.5. 2015.

25. Hyperion Therapeutics, Inc. UCD Registry Protocol. HPN-100-014: Long-Term Registry of Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs). Stand: 11.02.2013. 2013.
26. Iannitti, T., Palmieri, B. Clinical and experimental applications of sodium phenylbutyrate. *Drugs in R&D* 2011; 11(3): 227-249.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 630. Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) – Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G18-04. Version 1.0 [online]. Stand: 28.05.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2341/2018-03-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2341/2018-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf) [Zugriff: 01.06.2018]. 2018.
28. Kibleur, Y., Dobbelaere, D., Barth, M., Brassier, A., Guffon, N. Results from a Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane((R)) (Sodium Phenylbutyrate) taste-masked granules. *Paediatric drugs* 2014; 16(5): 407-415.
29. Krivitzky, L., Babikian, T., Lee, H. S., Thomas, N. H., Burk-Paull, K. L. et al. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatric research* 2009; 66(1): 96-101.
30. Lucane Pharma. ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: PHEBURANE [online]. Stand: 29.09.2017. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002500/WC500147373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002500/WC500147373.pdf) [Zugriff: 11.06.2018]. 2017.
31. Mayatepek, E. Störungen des Aminosäurenstoffwechsels. In: Reinhardt, D., Nicolai, T., Zimmer, K.-P., editors.: *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9. edition. Springer. Berlin Heidelberg. 2014: 85-102.
32. Mennella, J. A., Beauchamp, G. K. Optimizing oral medications for children. *Clinical therapeutics* 2008; 30(11): 2120-2132.
33. Mönch, E. Harnstoffzyklusstörungen. In: Ledochowski, M., editor.: *Klinische Ernährungsmedizin*. Springer. Wien New York. 2010: 827-834.
34. Msall, M., Batshaw, M. L., Suss, R., Brusilow, S. W., Mellits, E. D. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *The New England journal of medicine* 1984; 310(23): 1500-1505.
35. Müller-Marbach, A. M., Keitel, V., Gobel, T., Jensen, B. E., Gobels, S. et al. [The clinical spectrum of urea cycle defects in adult patients]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49(12): 1535-1542.
36. Nassogne, M. C., Heron, B., Touati, G., Rabier, D., Saudubray, J. M. Urea cycle defects: management and outcome. *Journal of inherited metabolic disease* 2005; 28(3): 407-414.
37. Oishi, K., Diaz, G. A. Glycerol phenylbutyrate for the chronic management of urea cycle disorders. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014; 9(5): 427-434.
38. Regier, D. S., Lanpher, B., Summar, M. L. Urea Cycle Disorders and Epilepsy. In: Pearl, P. L., editor.: *Inherited Metabolic Epilepsies*. Demos Medical Publishing. New York. 2013: 127-136.
39. Rügger, C. M., Lindner, M., Ballhausen, D., Baumgartner, M. R., Beblo, S. et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 2014; 37(1): 21-30.
40. Seminara, J., Tuchman, M., Krivitzky, L., Krischer, J., Lee, H. S. et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium. *Molecular genetics and metabolism* 2010; 100 Suppl 1: S97-S105.

41. Summar, M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2001; 138(1 Suppl): S30-39.
42. Summar, M. L., Dobbelaere, D., Brusilow, S., Lee, B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2008; 97(10): 1420-1425.
43. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS E1 [online]. Stand: 27.10.1994. URL: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf) [Zugriff: 03.06.2018]. 1994.
44. Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2001; 138(1 Suppl): S1-S5.

## 5.2 Stellungnahme Professor Das, Med. Hochschule Hannover

Datum	<< 19.Juni.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Ravicti®>>
Stellungnahme von	<< Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Stoffwechselforschung & Stoffwechselzentrum >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anibh M. Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Leiter eines der größten Stoffwechsellzentren in Deutschland mit besonderer Expertise im Bereich der Harnstoffzyklusstörungen mit angegliederter Hämodialyse und Transplantationsmedizin (Leber) möchte ich im Zusammenhang mit der Einführung von Ravicti® auf einige praktische Aspekte bei der Therapie von Patienten/-innen mit Harnstoffzyklusdefekten hinweisen.</p> <p>Die Dauertherapie besteht aus einer eiweißarmen Diät, supplementiert mit essentiellen Aminosäuren, sowie Gabe von ‚Scavengern‘ (Naphenylbutyrat, Na-benzoat, Glycerol-Phenylbutyrat) und Supplementation semiessentieller Aminosäuren (Arginin, Citrullin, je nach Lokalisaton des Defekts).</p> <p>Entscheidend für das Outcome der Patienten ist ein Ammoniakwert möglichst im Referenzbereich, Glutamin als ‚Langzeitparameter‘ für Ammoniak sollte möglichst im Referenzbereich liegen.</p> <p>Durch eine eiweißarme Ernährung wird die exogene Zufuhr von Stickstoffatomen reduziert, durch den Einsatz von ‚Scavengern‘ werden Stickstoffatome endogener und exogener Herkunft in wasserlösliche Produkte umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden.</p> <p>Eine eiweißarme Ernährung ist in den seltensten Fällen allein ausreichend, um den Ammoniakwert zu kontrollieren. Der Einsatz von ‚Scavengern‘ ist bei nahezu allen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen erforderlich. Während Na-Benzooat in Deutschland nicht als Medikament zugelassen ist, steht mit dem Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®) bereits ein wirksames orales Medikament zu Verfügung. Ein wesentlicher Nachteil ist der schlechte Geschmack/Geruch dieses Medikamentes, was die Compliance negativ beeinflusst. Ein weiterer Nachteil ist die kurze Halbwertszeit dieses</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anibh M. Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikaments, so dass es oft zu jeder Mahlzeit eingenommen werden muss. Dies kann die Compliance und Güte der Stoffwechseleinstellung bei einigen Patienten negativ beeinflussen. Daher ist die Einführung einer geschmackneutraleren Variante mit längerer Halbwertszeit in Form von Ravicti® grundsätzlich zu begrüßen. Selbstverständlich werden nicht alle Patienten sich für Ravicti® entscheiden, nach unserer Erfahrung gibt es auch Patienten, die mit der Einnahme von Ammonaps® keine Probleme haben und eine Umstellung nicht wünschen. Der Großteil der Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten wird sich wahrscheinlich für die Einnahme von Ravicti® entscheiden.</p>	
<p>Bei der Kostenkalkulation sollte Berücksichtigung finden, dass unter Umständen durch eine stabilere Stoffwechseleinstellung Folgekosten wie spezielle Schulung, beschützende Einrichtungen bei geistiger Behinderung, Physiotherapie, symptomatische Therapie (z.B. bei Epilepsie), bei instabiler Stoffwechsellage Lebertransplantation, vermieden werden können.</p> <p>Diese Punkte sollten meines Erachtens bei der Festsetzung eines Zusatznutzens von Ravicti® Berücksichtigung finden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme Professor Häberle

Datum	<< 19. Juni 2018 >>
Stellungnahme zu	<< Glycerolphenylbutyrat/Ravicti >>
Stellungnahme von	<< Johannes Häberle, Prof. Dr. med., Leitender Arzt, Leiter Stoffwechsellabor, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich Mitglied in Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Stoffwechselstörungen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Vorstandsmitglied von 2009-2014) Mitglied in Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), Council Member seit 2016 >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Häberle, Kinderspital Zürich, 8032 Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Stellungnehmer möchte folgenden Aspekt unterstreichen, um eine ausreichende Würdigung sicher zu stellen: Glycerolphenylbutyrat (GPB) in der von der Firma Sobi geplanten Darreichungsform als geschmackloses Flüssigpräparat bietet Vorteile für Patienten, welche über eine blosse „convenience“ im Alltag hinausgehen, sondern eine stabilere Stoffwechseleinstellung erwarten lassen.</p> <p>Konkret haben wir das bei 2 Patienten beobachtet, welche in unserem Spital aufgrund von erheblicher Instabilität der Stoffwechseleinstellung auf Ravicti® umgestellt wurden. Vorausgehend waren beide Patienten über mehrere Jahre mit, neben anderem, Natrium-Phenylacetat bzw Natrium-Phenylbutyrat behandelt. Beide Patienten haben nach der Umstellung der Medikation die Einnahme von GPB wegen des besseren Geschmacks und kleineren Volumens als eindeutig vorteilhaft beschrieben, während zuvor die Medikamenteneinnahme aufgrund des unangenehmen Geschmacks und der Anzahl der notwendigen Tabletten (sowie deren Grösse) als belastend erlebt wurde.</p> <p>Beide Patienten haben zudem klar profitiert, weil eine bessere metabolische Einstellung gelang, messbar an tieferen Blutkonzentrationen von Ammoniak und Glutamin sowie an selteneren Krankenhausaufenthalten. Patient 1 wurde von uns publiziert [1].</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Häberle, Kinderspital Zürich, 8032 Zürich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.13, IQWiG Bewertung	<p>Anmerkung:</p> <p>Die „Bewertung des Vorgehens des pU“ weist eine nicht korrekte Annahme auf. Auf Seite 13 wird eine Quelle aus Orphanet zitiert, in der ohne Angabe der Herkunft eine Prävalenz des HHH-Syndroms von 12:100.000 angenommen wird. Daraus würden sich in der EU „61 008 Patientinnen und Patienten mit HHH-Syndrom ergeben“. Diese Annahme ist sicher auch nicht annähernd korrekt, weil in der gesamten zur Verfügung stehenden Literatur (weltweit!) nur etwas mehr als 100 Patienten mit HHH-Syndrom beschrieben sind (siehe auch aktuellen Eintrag in Orphanet aus 2015 <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=664">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=664</a>). Zudem ist in der gleichen Orphanet-Tabelle als Prävalenz des OTC-Mangels 1.4:100.000 angegeben; somit wäre das HHH-Syndrom etwa 10-fach häufiger als der OTC-Mangel. Dies widerspricht jeder Erfahrung. Sinnvolle Zahlen zur Prävalenz des HHH-Syndroms (und der übrigen Harnstoffzyklus-Defekte) sind publiziert [2, 3] und liegen bei &lt;1:2.000.000.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Abschnitte auf Seite 13 zur „Bewertung des Vorgehens des pU“ sollten ersetzt werden durch Folgendes: die Inzidenz von</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit starken Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der Patientengruppe mit Harnstoffzyklusstörungen eine Abgrenzung nach unzureichender Therapie durch alleinige diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution nicht berücksichtigt, sodass die Obergrenze eine Überschätzung der Patientenzahl darstellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Häberle, Kinderspital Zürich, 8032 Zürich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Harnstoffzyklusstörungen wurden in den USA sowie in Europa in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH) untersucht. Dabei ergeben sich für die USA Zahlen von 1 in 35.000 und für die DACH-Länder von 1 in 51.946 Lebendgeborenen [2, 3]. Die sich daraus ableitenden Prävalenzen, unter Berücksichtigung zum einen einer erheblichen Mortalität im Neugeborenenalter (= Wegfall des Therapiebedarfs durch Versterben) sowie zum anderen eines milden Verlaufs der Krankheit, welche durch Diät alleine und ohne medikamentöse Therapie behandelt werden kann, lässt die Annahme der Patientenzahlen als realistisch erscheinen [4, 5].</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Laemmle A, Stricker T, Häberle J: **Switch from Sodium Phenylbutyrate to Glycerol Phenylbutyrate Improved Metabolic Stability in an Adolescent with Ornithine Transcarbamylase Deficiency.** *JIMD Rep* 2017, **31**:11-14.
2. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Häberle J, Lee HS, Kirmse B: **The incidence of urea cycle disorders.** *Mol Genet Metab* 2013, **110**:179-180.
3. Nettesheim S, Kolker S, Karall D, Haberle J, Posset R, Hoffmann GF, Heinrich B, Gleich F, Garbade SF, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische S, et al: **Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland.** *Orphanet J Rare Dis* 2017, **12**:111.
4. Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J: **The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders** *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018, **paper accepted on 5 February 2018.**
5. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, Konstantopoulou V, Mayorandan S, de Lonlay P, Rennecke J, et al: **Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013.** *Orphanet J Rare Dis* 2016, **11**:116.

#### 5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Orphan Drug Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Glycerolphenylbutyrat ist zugelassen als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von <math>\geq 2</math> Monaten mit einer Reihe von Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der randomisiert-kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie einer Reihe von supportiven einarmigen Beobachtungsstudien durchgeführten. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse stellt der G-BA keine signifikanten Effekte fest.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz in der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz als nicht bewertungsrelevant eingestuft hat. Insb. die vom Hersteller berichteten Ergebnisse der einarmigen Studien mit historischen Vergleichen bei pädiatrischen Patienten, die <b>sehr große bis dramatische Effekte in der Symptomatik</b> (wie z.B. Phenylacetat</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der 4-wöchigen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten Cross-over-Studie der Phase III (HPN-100-006). Die pivotale Studie HPN-100-006 wurde im zweiarmigen Parallelgruppendesign zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphylbutyrat bei Patienten <math>\geq 18</math> Jahre mit Harnstoffzyklusstörungen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körpergeruch/Körpergeruch oder Erbrechen) aufzeigen, werden vom G-BA <b>weder berichtet, noch kommentiert</b>. Auch die zahlreichen statistisch signifikanten Effekte bei neuropsychologischen Tests wurden vom G-BA in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p>Die verfügbaren Ergebnisse zur Lebensqualität anhand es Fragebogens SF-15 (für Kinder und Jugendliche) werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Als Begründung führt der G-BA aus, dass dies aufgrund der fehlenden Informationen zur MID und zur Änderungssensitivität erfolgt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse unklar bleibt. Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa <b>gänzlich unverhältnismäßig</b>. Das Fehlen der Informationen zur MID stellt keinen Ausschlussgrund für einen Endpunkt aus. Auch die ggf. nicht ausreichende Information zu einem Testgütekriterium (Änderungssensitivität) rechtfertigt nicht den Verwurf der verfügbaren Evidenz.</p> <p>Generell ist kritisieren, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>In der Cross-over-Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine enzymatisch, biochemisch oder genetisch bestätigte Diagnose einer Harnstoffzyklusstörung aufgrund eines Defektes der Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC) oder Argininosuccinat-Synthetase (ASS) aufwiesen. Insgesamt 46 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Natriumphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat + Placebo beziehungsweise in den Behandlungsarm Glycerolphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Natriumphenylbutyrat + Placebo randomisiert. Die Behandlung betrug insgesamt 4 Wochen; nach den ersten 2 Wochen erfolgte ein Cross-over in den jeweils anderen Behandlungsarm. Nach Abschluss der Studie HPN-100-006 konnten die Patienten in eine Open-label-Extensionsstudie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten wechseln (einarmige Beobachtungsstudie HPN-100-007). Die Behandlung in der Studie erfolgte mit Glycerolphenylbutyrat bzw. Natriumphenylbutyrat zulassungskonform als Zusatztherapie zur diätischen Eiweißrestriktion und Aminosäuresubstitution. Der primäre Endpunkt der Studie war die „24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut“ zum Ende der jeweiligen Behandlungsperiode (Woche 2 und 4). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Des Weiteren wurden für die Nutzenbewertung die u.a. der Zulassung zugrundeliegenden einarmigen Studien HPN-100-005 (6- 17 Jahre,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>N=11), HPN-100-005SE (6- 17 Jahre, N=17), HPN-100-012 (29 Tage- 6 Jahre, N=15) und HPN-100-012SE (29 Tage- 6 Jahre, N=23) HPN-100-007 (6- 17 Jahre; <math>\geq</math> 18 Jahre, N=60), HPN-100-009 (2 Monate- 2 Jahre, N=10), HPN-100-011 (29 Tage- 17 Jahre; <math>\geq</math> 18 Jahre, N=88) vorgelegt, die größtenteils Patienten im Alter von 29 Tagen bis 18 Jahren einschlossen. Die Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE stellten jeweils Sicherheitserweiterungen der Studien HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012 dar. Alle supportiven Studien wurden primär zur Untersuchung der Sicherheit durchgeführt und erfassten als primären Endpunkt das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Es ist anzumerken, dass sich die supportiven Studien in ihrer Studiendauer unterschieden: Während es sich bei den Studien HPN-100-005 (14 Tage) sowie HPN-100-012 (10 Tage) um Kurzzeitstudien handelt, beobachteten die über einen längeren Zeitraum durchgeführten Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-011, HPN-100-012SE, HPN-100-009 die Langzeiteffekte einer Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen über mindestens 6 Monate bis hin zu 2 Jahren.</p> <p>Die Ergebnisse zur 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut aus den beiden o.g. Kurzzeitstudien zeigen, dass die Ammoniakkonzentration im Blut unter Therapie mit Glycerolphenylbutyrat im Normalbereich liegt und somit der dem Enzymdefekt zugrundeliegende pathologisch veränderte Ammoniakspiegel stabilisiert wird. Für keine der Studien liegen neben den Laborparametern (u.a. Blutammoniakkonzentration) verwertbare Daten zur Morbidität vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben der Sicherheit wurde im Rahmen einiger Studien auch die Lebensqualität der Patienten erfasst. Neben dem SF-36 in Studie HPN 100-007 wurde die Lebensqualität in den Studien HPN-100-005, HPN-100-005SE (6-17 Jahre) und für die pädiatrischen Patienten der Studie HPN-100-007 mit dem SF-15 erfasst. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien, wie z. B. der Änderungssensitivität hinsichtlich seiner Validität nicht abschließend beurteilt werden und die Aussagekraft der Ergebnisse zum SF-15 bleibt unklar. Unter den über einen längeren Zeitraum durchgeführten supportiven Studien wurden erwartungsgemäß kumulativ mehr UE erfasst. Hyperammonämie war das am häufigsten registrierte UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>. Auch der Anteil der Patienten mit SUE lag in den langfristigen Studien deutlich über dem Anteil in der kürzeren pivotalen Studie. Es ist insgesamt festzustellen, dass nicht nur die Gesamtraten der UE und SUE, sondern auch das Spektrum der UE, klassifiziert nach MedDRA (SOC und PT), in den supportiven Studien innerhalb der Altersgruppen variiert.</p> <p>Die supportiven Studien weisen aufgrund fehlender Kontrollgruppen, einer großen Heterogenität (Krankheitsmanifestation, Endpunkterhebung, Alter, Entwicklungsstatus), einer unvollständigen Aufarbeitung der Endpunkte, der unterschiedlichen Studiendauern sowie Post-hoc Auswertungen ein sehr hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auf. Auch wenn diese supportiven Studien die einzige Datengrundlage für Kinder und Jugendliche darstellen, liefern sie in der Gesamtschau angesichts der genannten methodischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Limitationen für die frühe Nutzenbewertung keine über die durchgeführte RCT hinausgehenden aussagekräftigen Informationen.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein „historischer Vergleich“ vorgelegt. Dieser basiert auf einarmigen, supportiven Studien und erfolgte in Form von intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichen. In den eingeschlossenen einarmigen Studien waren bis auf die therapienaiven Säuglinge in der Studie HPN-100-009 alle Patienten zu Baseline unter Natriumphenylbutyrat-Therapie und wurden auf Glycerolphanylbutyrat umgestellt. Die Endpunkte wurden entweder retrospektiv zur Baseline (u.a. hyperammonämische Krisen, krankheitsspezifische Symptome) oder als Ausgangszustand zur Baseline (u.a. Lebensqualität) erhoben. Die historischen Vergleiche konnten aufgrund methodischer Limitationen (u.a. hohes Verzerrungspotenzial [Erinnerungsbias, unterschiedliche rückwirkende Erfassungszeiträume, unklare Systematik der Endpunkterhebung], fehlende valide Kontrollgruppe) nicht berücksichtigt werden; auch konnten potenzielle Therapieeffekte nicht von den natürlichen Entwicklungsschritten bei Kindern und Jugendlichen abgegrenzt werden. Darüber hinaus konnte hier kein dramatischer Effekt abgeleitet werden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Juli 2018  
von 14:04 Uhr bis 14:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Swedish Orphan)**:

Frau Dr. Beckert

Herr Dr. Gerke

Herr Dr. Trilling

Herr Zucca

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitäts-Kinderspital Zürich (Uni-Kinderspital Zürich)**:

Herr Prof. Dr. Häberle

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Melchior

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren nach § 35a Nutzenbewertung, Orphan, Ravicti als Zusatztherapie bei Patienten älter als zwei Monate mit Harnstoffzyklusstörungen. Als Basis haben wir eine Dossierbewertung des G-BA vom 1. Juni 2018. Dazu haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH, zum anderen als Kliniker und als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Professor Häberle und Professor Das sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Für das Protokoll muss ich einerseits die Anwesenheit feststellen; andererseits begrüße ich gleichzeitig als Teilnehmer der heutigen Anhörung für Swedish Orphan Frau Dr. Beckert – sie ist da, jawohl –, Herrn Dr. Gerke – er ist auch da –, Herrn Dr. Trilling – er ist auch da – und Herrn Zucca – jawohl. Herr Professor Häberle ist entschuldigt. Weiter begrüße ich Frau Melchior und Herrn Dr. Rasch vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Ich möchte nur der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass wir Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte Ihren Namen, bevor Sie einen Wortbeitrag abgeben, und benutzen Sie entsprechend auch das Mikrofon.

Wir müssten uns darüber unterhalten, was der Hintergrund dafür ist, dass keine längeren vergleichenden Studien durchgeführt worden sind. Dann können wir uns über den Stellenwert des hier in Rede stehenden Wirkstoffs im Vergleich zu der zur Verfügung stehenden Therapieoption unterhalten, wobei das schwierig werden wird, da wir keinen Kliniker hier haben. Sie werden sicherlich sagen, dass der jetzt zu bewertende Wirkstoff wahrscheinlich und mit absoluter Sicherheit den anderen Therapieoptionen überlegen ist. Gibt es über die Anwendungsmodalität „schmeckt neutral“ hinausgehende Vorteile? Sicherlich ist es gut, wenn es neutral schmeckt. Aber die Frage ist eben, ob dies als solches geeignet ist, jenseits der Orphan-Privilegierung einen Zusatznutzen zu generieren.

Doch zunächst würde ich Ihnen als pharmazeutischem Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Wer macht das? – Herr Trilling, bitte schön.

**Herr Dr. Trilling (Sobi):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung und auch die Fragen, die Sie schon angesprochen haben. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und die Möglichkeit, noch einige offene Fragen klären zu können.

Wir sind in den letzten Jahren nicht zum ersten Mal hier. Dennoch vermute ich, dass nicht jeder von Ihnen Swedish Orphan Biovitrum schon kennt; insofern einige einleitende Sätze zum Unternehmen: Swedish Orphan Biovitrum oder kurz Sobi ist ein mittelständisches schwedisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Wir sind direkt aus dem Karolinska-Institut hervorgegangen, und der internationale Sitz des Unternehmens ist auch nach wie vor dort. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Martinsried bei München. Das Unternehmen hat sich von Beginn an auf die Entwicklung von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert. Wir haben einige Präparate in unserem Portfolio, die

ohne jegliche Übertreibung lebensrettend sind. Auch das Ravicti, über das wir heute sprechen, gehört in diese Kategorie.

Ich würde Ihnen zunächst gerne meine Kollegen vorstellen. Zur Linken sitzt Frau Dr. Ulrike Beckert. Sie hat die Entwicklung des Dossiers bei uns im Hause geleitet. Sie ist von Hause aus Pharmazeutin und wird dann zu den statistischen und methodischen Fragen aus Ihrem Kreis Stellung nehmen. Ganz links sitzt Herr Fabrizio Zucca. Er ist von Hause aus Gesundheitsökonom, hat die Entwicklung des Dossiers unterstützt und wird zu Fragen aus Ihrem Kreis zur Epidemiologie und zu den Kosten der Therapie Stellung nehmen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Roland Gerke, von Hause aus Chemiker. Er hat von der medizinischen Seite aus die Entwicklung des Dossiers im Hause geleitet und wird zu entsprechenden Fragen Stellung nehmen. Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich bin von Hause aus Mediziner und habe die Freude, das Unternehmen Swedish Orphan Biovitrum hier als Geschäftsführer zu vertreten. Ich würde Ihre Fragen zunächst entgegennehmen und entweder kurz selber beantworten oder entsprechend der thematischen Bezüge an die Kollegen weiterleiten.

Kommen wir kurz zum inhaltlichen Teil, damit zu Ravicti und zum Indikationsgebiet. Der Harnstoffzyklusdefekt ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche und sehr schwerwiegende Erkrankung. Was bedeutet „selten“ in diesem Fall? Wir gehen davon aus, dass in Deutschland maximal 270 Patienten von dieser Erkrankung betroffen sind. Die Patienten haben einen Enzymdefekt und können aufgrund dessen das im Stoffwechsel anfallende Ammoniak nicht mehr wie wir alle zu Harnstoff umwandeln. Die Ammoniakspiegel im Blut steigen. Jeder von Ihnen weiß, dass Ammoniak selber zellschädigend ist und hier vor allen Dingen die Hirn- und Nervenzellen direkt schädigt. Das heißt, die Erkrankung führt unbehandelt auch über diese direkte Schädigung des Gehirns und der Nervenzellen in der Regel zum Tode.

Die bisherige Therapie besteht in stickstoffbindenden Arzneimitteln, die jedoch erhebliche Einschränkungen in der Anwendung haben und die das Auftreten von Folgeerscheinungen, zum Beispiel lebensbedrohliche Krisen durch die hohen Ammoniakspiegel oder aber mentale Retardierung der Patienten, bisher nicht ausreichend verhindern können. Besonders schwierig ist die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit den bisher verfügbaren Therapien. Hier ist sicherlich vor allen Dingen das Ammonaps oder Natriumphenylbutyrat zu nennen, das furchtbar schmeckt und regelhaft die Einnahme der Medikamente erschwert. Wir wissen aus einer neueren Arbeit aus dem Jahr 2016, dass 18 Prozent der Patienten regelhaft die Präparate nicht einnehmen und dadurch die Ammoniakspiegel im Blut wiederum steigen, was zu den entsprechenden Folgeerscheinungen wie der mentalen Retardierung führt. Zudem müssen die Patienten schon in sehr jungen Jahren 40 Tabletten täglich einnehmen, und zwar verteilt über den Tag vier- bis sechsmal. Die Tabletten sind sehr groß und somit mit einer erheblichen Behandlungslast verbunden, was dann wiederum dazu führt, dass die Therapietreue der Patienten relativ gering ist und häufig auch die Kapazität des Magens von der Aufnahme dieser Medikamente überfordert ist und es zu Erbrechen und ähnlichen Folgeerscheinungen kommt.

Ravicti dagegen bietet mit der Einnahme von drei Löffeln einer neutralen, geschmacklosen, geruchlosen Flüssigkeit deutliche Vorteile und kann die Behandlungslast der Patienten deutlich reduzieren, sodass beispielsweise die neue Leitlinie davon ausgeht, dass die Therapietreue der Patienten und auch die Lebensqualität damit deutlich erhöht werden können. Aufgrund dessen sehen wir Ravicti als eine Therapie, als eine Innovation mit

echtem Zusatznutzen. – Mit diesen Worten freuen wir uns auf die Diskussion und Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Trilling, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte? – Bitte schön.

**Herr Lorenz:** Ich habe dazu auf jeden Fall zwei Fragen. Die erste Frage betrifft die Verblindung der Studie. In der pivotalen Studie HPN-100-006 wurde doppelt verblindet. Es wurde Natriumphénylbutyrat als Vergleichsintervention benutzt und dafür ein Placebo hergestellt. Meine erste Frage ist: Wie waren die Geruchs- und Geschmackseigenschaften dieses Placebos, waren sie also mit Natriumphénylbutyrat vergleichbar?

Die zweite Frage bezieht sich auf die Population der pivotalen Studie. Uns ist aufgefallen, dass der Großteil der Studienpopulation, nämlich knapp 70 Prozent, weiblich ist. Der häufigste Subtyp dieser Erkrankung ist der OTC-Mangel, assoziiert mit dem X-Chromosom. Deswegen gibt es in der Regel mehr Männer mit dieser Erkrankung. Die Frage ist: Warum gab es hier mehr Frauen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Beckert.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Zu Ihrer ersten Frage, wie es mit der Geruchs- und Geschmackseigenschaft des Placebos aussah: Hauptkomponente war dort das Natriumgluconat. Natriumgluconat ist in dem Datenblatt als geschmacklose Substanz beschrieben. Dementsprechend ist anzunehmen, dass es gegebenenfalls nicht dem Geschmack von Natriumphénylbutyrat entsprochen hat. Nichtsdestotrotz ist es aber so, dass die Patienten doppelt blind, also Doppel-Dummy, doppelt verblindet, das entsprechende Arzneimittel erhalten haben. Dementsprechend war es auch so, dass der statistische Analyseplan fertig war, bevor entblindet wurde, bevor der Datalock abgeschlossen wurde. Deswegen gehen wir in diesem Fall insgesamt von einem sehr geringen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aus.

Zur zweiten Frage: Die Population war zum größten Teil, zu 70 Prozent weiblich. Das ist korrekt. Der OTC-Mangel an sich kommt aufgrund dessen, dass er x-chromosomal vererbt ist, hauptsächlich bei Jungen vor. Aufgrund dessen, dass er dann so drastisch ist und sehr viele im neonaten Alter versterben, ungefähr 50 Prozent, leben hauptsächlich Frauen mit dem OTC-Mangel, weshalb diese Entität auch die größte Gruppe bei den Harnstoffzyklusdefekten ausmacht. Aus diesem Grund wurde sie auch hauptsächlich rekrutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Beantwortet das die Frage? – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich habe mehrere Fragen. Die erste Frage betrifft gleich die Verblindung. Es gibt mit dem Pheburane auch ein Natriumphénylbutyratpräparat, das als Granulat, verkapselt sozusagen, vorliegt und daher weniger Geschmacksprobleme hervorruft. Warum haben Sie sich dafür entschieden, das auch von Ihnen vertriebene Produkt Ammonaps zu verwenden und nicht das geschmacklose Pheburane, was ja hinsichtlich der Verblindung in der Studie einfacher gewesen wäre?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Gerke.

**Herr Dr. Gerke (Sobi):** Das Medikament Pheburane war zum damaligen Zeitpunkt in den USA noch gar nicht verfügbar. Es ist ein mikroverkapseltes Produkt, das sozusagen mit einem Zuckerteil ummantelt ist. Sie brauchen relativ große Volumina, die etwa ein Drittel höher sind als die vom Natriumphenylbutyrat. Es ist auch so, dass dieses Medikament nicht sondengängig ist, sodass es für die Patienten, die in der Studie nasale Sonden oder PEG-Sonden hatten, auch gar nicht hätte zum Einsatz kommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Sobi):** Noch eine kurze Ergänzung: Der Effekt der Verkapselung ist ebenfalls sehr kurz. Von daher wäre aufgrund dieses kurzen Effekts eine Verzerrung auch wahrscheinlich gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer und diesmal auch eine an den vfa.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist er völlig irritiert.

**Frau Dr. Müller:** Die erste Frage an den Unternehmer betrifft Folgendes: Sie haben im Comparator-Arm eine hyperammonämische Krise gehabt; das wurde auch beschrieben. Sie wurde aber gleichzeitig als schweres UE, Grad 3, erfasst. Vielleicht können Sie, weil das zum einen ein Wirksamkeitsendpunkt ist, es dann aber gleichzeitig auch als Safety-Endpunkt erfasst wurde, noch etwas dazu sagen, ob Sie da die Gefahr einer Doppelerfassung sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Frau Dr. Müller:** Ich meine, es ist nur eine, aber immerhin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Beckert.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Zur Doppelerfassung in der Studie: Die hyperammonämischen Krisen wurden als unerwünschtes Ereignis gezählt, in diesem Fall als schweres unerwünschtes Ereignis. Nichtsdestotrotz gehen wir aber aufgrund der geringen Anzahl dieser HACs gerade in der RCT davon aus, dass dort keine Doppelerfassung stattgefunden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das verstehe ich jetzt nicht so ganz. Sie haben es sozusagen nur in der Safety erfasst?

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Es war nur in der Safety erfasst, genau.

**Frau Dr. Müller:** Ich frage danach, weil es ja eigentlich auch ein Wirksamkeitsendpunkt wäre; okay. Eigentlich ist das Vermeiden dieser Krisen ja das, was man bezüglich der Wirksamkeit gerne erfassen will. Aber es wurde nur als UE erfasst.

**Frau Dr. Beckert (Swedish Orphan):** Genauso ist es.

**Frau Dr. Müller:** Das ist ungewöhnlich, aber okay. – Dann die Frage an den vfa, vielleicht auch an den Unternehmer; ich weiß es nicht.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen – da sie nicht allen vorliegt, zitiere ich einmal –, dass sich dramatische Effekte bei den einarmigen Studien im historischen Vergleich gezeigt hätten, also sehr große bis dramatische Effekte bei der Symptomatik, zum Beispiel Körpergeruch und Erbrechen, sie aber in der Nutzenbewertung nicht kommentiert worden seien. Können Sie vielleicht dazu etwas ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich bin insofern ein bisschen überrascht, weil ich hierzu selber Informationen erwartet hätte. Wir haben uns in unserer Stellungnahme Modul 4 des Herstellers angeschaut, es mit der Nutzenbewertung des G-BA verglichen und eben das vorgefunden, was Sie, Frau Müller, gerade zitiert haben, nämlich dass in diesem historischen Vergleich Effekte aufgeführt wurden, die sehr groß sind, die auch vor dem Hintergrund der Größe eigentlich durchaus relevant sein könnten, auch wenn dies nicht aus einem randomisierten kontrollierten Vergleich stammt, und haben uns gewundert, dass dies in der Nutzenbewertung nicht kommentiert wurde. Zu den Ergebnissen selbst kann ich selbstverständlich nichts sagen, weil sie natürlich nicht von uns kommen.

**Frau Dr. Müller:** Können Sie dann ein bisschen aushelfen? Also, die Frage lautet: Sehr groß und dramatisch ist ja noch ein Unterschied?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Zum historischen Vergleich: Die Langzeitstudien liefen einarmig. Allerdings wurden in drei dieser Langzeitstudien die Patientenakten, die Krankenhausaufenthalte, also Krankenhausberichte und auch Laborberichte derjenigen Patienten aufgenommen, die in diese Studien eingeschlossen wurden, um dann als Vergleichsdaten zur Verfügung zu stehen, und zwar über zwölf Monate vor Einschluss, sodass dadurch dieser Vergleich zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat möglich war.

Es wurden Effekte gezeigt. Aufgrund der Methodik, so wie wir sie wahrgenommen haben, haben wir an der Stelle entsprechend den Effektmaßen, wie wir sie bestimmt haben, den geringen Zusatznutzen abgeleitet, weil aus unserem Empfinden diese Effekte zwar durchaus sehr groß waren, wir aber natürlich einen historischen Vergleich hinzugezogen haben und dadurch die Ergebnissicherheit für uns nicht einem dramatischen Effekt entsprach.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das war erhellend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen und dann Herr Kuhn.

**Frau Teupen:** Vielen Dank, das wäre auch unsere Frage gewesen. Ich habe darüber hinaus eine Frage zur Operationalisierung. Konnten Sie in den Akten etwas finden, wie Körpergeruch operationalisiert wurde? Bei einer zweiten Frage geht es um den Einfluss der Ernährungsberatung, der Ernährungstherapie. War das in allen Studien gleich? Bekamen die Patienten auch Ernährungstherapie? Die Darreichungsform ist ja schon ein relevantes Problem. Wie haben Sie das operationalisiert? Gab es da irgendetwas?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Beckert.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Gerne würde ich Ihnen zur Operationalisierung des Körpergeruchs die Antwort nachreichen. Ganz explizit kann ich jetzt nicht sagen, wie der Körpergeruch operationalisiert wurde. Aber das kann ich Ihnen bis Donnerstag nachreichen; das ist gar kein Problem.

Die zweite Frage stellten Sie hinsichtlich der Ernährungsberatung. Dort wurde sichergestellt, dass die Patienten parallel zu ihrer Natriumfängertherapie mit den Phenylbutyrat eine Ernährungsberatung an der Seite hatten und auch diätetisch eingestellt waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Teupen? – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich hätte einige Fragen, die ich gerne der Reihe nach durchgehen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Kuhn:** Super. – Die erste Frage: Sie haben in Ihrem Eingangsstatement ausgeführt, weshalb Sie für Ihr Produkt aus Ihrer Sicht gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Präparaten erhebliche Vorteile sehen; Sie hatten, glaube ich, „deutliche Vorteile“ gesagt. In diesem Zusammenhang hat mich etwas verwundert – das Produkt ist seit dem 27. November 2015 von der EU-Kommission zugelassen worden –, warum Sie das erst jetzt vertreiben, wenn es so erhebliche Vorteile für die Patienten bedeutet.

**Herr Dr. Trilling (Sobi):** Sie wissen wahrscheinlich, dass das Präparat nicht von Swedish Orphan Biovitrum entwickelt wurde, sondern ein Lizenzpräparat ist. Darin liegt auch gleich die Erklärung auf Ihre Frage, nämlich dass die Vertragsabschlüsse mit dem Lizenzgeber Horizon, bis wir das Präparat dann übernehmen durften, einige Zeit gedauert haben, bis Ende 2016. Dann haben wir das Präparat übernommen und anschließend direkt mit der Vorbereitung des Launches in Deutschland wie auch in den anderen Ländern begonnen.

**Herr Kuhn:** Dann habe ich noch zwei Fragen zur Studie. Zum einen hat mich sehr verwundert, dass Sie in der doppelblinden Studie den SF-36 nur zu Baseline erhoben haben. Wenn man sich die Mühe macht, einen SF-36 anzubieten, dann würde ich erwarten, dass man ihn auch zu Woche 2 und zu Woche 4 noch einmal erhebt, um damit auch Effekte nachweisen zu können. – Das war die eine Frage.

Die andere Frage bezieht sich darauf, warum Sie sich dafür entschieden haben. Sie haben relativ viele Patienten in Ihr gesamtes Studienprogramm eingeschlossen. Allerdings wurde die pivotale Studie, also die RCT, dann nur mit zwei mal zwei Wochen geplant. Was war der Hintergrund, dass Sie die vergleichende Studie nicht länger geplant haben, um damit zum Beispiel auch hyperammonämische Krisen oder differenzielle Unterschiede in den UE nachweisen zu können, sondern nur mit zweimal zwei Wochen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Beckert.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Zuerst zum SF-36: Hinsichtlich des SF-36 war im Studienprotokoll vorgesehen, diese Erhebung so durchzuführen, wie sie durchgeführt wurde. Zur Lebensqualität selbst läuft jetzt noch eine Studie oder rekrutiert gerade; das ist die HPN-100-021. Da wird die Lebensqualität auch noch über einen längeren Zeitraum, auch nach 4, 8, 12

und 24 Wochen, über den EQ-5D-5L erhoben. Daraus erhoffen wir uns Ende 2019 dann auch entsprechende Daten für die Lebensqualität für die UCD-Patienten herausbekommen zu können.

Hinzu kommt, dass in den Studien per se Patientenpräferenzen erhoben wurden. Insgesamt wurde in vier der Studien, Kurz- und Langzeitstudien, von über 90 Prozent der Patienten Glycerolphenylbutyrat präferiert. Daher gehen wir davon aus, dass das mit einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Behandlungslast einhergeht.

Zu der zweiten Frage bezüglich des Studiendesigns: Das Studienprogramm war so, wie es ist, a priori geplant. Es ist die erste RCT in diesem Indikationsgebiet, die in diesem Design gelaufen ist, über 28 Tage crossover, und bisher auch die einzige RCT in diesem Indikationsgebiet. Die RCT selbst war sozusagen „Proof-of-Principle for efficacy and safety“, dass Glycerolphenylbutyrat dem Natriumphenylbutyrat nicht unterlegen ist, woraus sich dann die Langzeitstudie, die 007er-Studie, ergeben hat, die dann einarmig noch einmal die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bestätigt hat, was dann wiederum mit der 011er-Studie in das Continued Access-Programm übergegangen ist, das dann auch noch einmal über 2,5 Jahre die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat gezeigt hat.

Eine Rationale, weshalb die RCT nicht länger geplant wurde, können wir Ihnen, wenn Sie möchten, gerne nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, die nächste Frage.

**Herr Kuhn:** Eine Frage habe ich noch. In Bezug auf den SF-36 zu Baseline ist mir immer noch nicht ganz klar, warum man ihn zur Baseline erhoben hat; aber vielleicht lassen wir das beiseite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es so verstanden, dass man die Rationale noch nachliefert, wobei wir die eigentlich so haben müssten.

**Herr Kuhn:** Ach so, genau, die Rationale für die Studiendauer.

**Frau Dr. Beckert (Swedish Orphan):** Die Studiendauer für die RCT.

**Herr Kuhn:** Genau. – Ich habe noch ganz grundsätzlich eine Frage zu Ihrem Orphan-Status. Die EMA diskutiert ja in ihrem Papier, genauer das COMP, warum Sie den Orphan-Status behalten haben, und führt da aus, dass das Präparat Ammonaps ja nur für einen Teil des Anwendungsgebiets zugelassen sei, nämlich nur für bestimmte Harnstoffzyklusstörungen. Das steht meines Erachtens ein bisschen im Widerspruch zu Ihrem Marketing zuvor, denn Sie sind ja auch der Anbieter von Ammonaps. Da haben Sie das Präparat immer grundsätzlich für Harnstoffzyklusstörungen vermarktet und nicht darauf hingewiesen, dass alle anderen unter „ferner liefern“ zu subsumierenden Störungen, zum Beispiel der ARG 1-Mangel oder der ASL- oder der NAGS-Mangel, hier Off-Label-Indikationen wären. Das hätte man ja dann aufgrund rein arzneimittelrechtlicher Aspekte machen müssen. Insofern war mir das nicht ganz klar. Würden Sie das weiterhin so sehen, dass Ammonaps nur für die drei – ich glaube, das waren OTC, ASS und CPS – zugelassen ist und für alle anderen explizit nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Sobi):** Von der Zulassungssituation her ist eindeutig, dass die Zulassungen für die drei von Ihnen genannten Enzymdefizite da sind, für die anderen nicht. Aus unserer Wahrnehmung haben wir das auch nie anders beworben, sondern in unseren Materialien immer klar darauf hingewiesen, wie der Zulassungsstatus ist. Dass einzelne Ärzte dann eine Entscheidung in eigenem Ermessen treffen, dieses Präparat auch bei anderen Enzymmängeln einzusetzen, das mag passieren; aber das ist sicherlich nicht von uns intendiert.

Bezogen auf die COMP-Entscheidung zu Ravicti und dem Orphan Drug ist zu konstatieren: Hierbei hat sich das COMP in der Tat sehr eindeutig positioniert und gesagt, wir behalten den Orphan-Drug-Status für Ravicti explizit bei, eben aus dem unter anderem von Ihnen genannten Grund. Zusätzlich stellt das COMP fest, dass trotz der bisher verfügbaren Therapie der Harnstoffzyklusdefekt eine lebensbedrohliche und nach wie vor sehr schwerwiegende Erkrankung ist, wofür noch keine ausreichenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, eine Erkrankung, die zu mentaler Retardierung und kognitiven Einschränkungen führt, und dass eben von Ravicti ein erheblicher Nutzen erwartet wird, so im Hinblick auf das geringere Auftreten von hyperammonämischen Krisen, die Zubereitung, eine Erhöhung der Lebensqualität und Reduktion der Behandlungslast aufgrund der geschmacks- und geruchsneutralen Lösung, womit eben die Therapietreue und auch die Kontrolle der Ammoniakspiegel verbessert werden können.

Vielleicht vor diesem Hintergrund noch eine weitere Zahl oder Information, die ganz wichtig ist: In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ammoniakspiegel, die um 10 µmol/l ansteigen, das Risiko für eine hyperammonämische Krise um 50 Prozent erhöhen. Wenn dieser Spiegel um 25 µmol/l ansteigt, dann wird das Risiko gar um 200 Prozent erhöht, und das unabhängig vom Ausgangswert oder anderen Parametern, die hier untersucht worden sind. Damit ist es dringend geboten, eine gute Ammoniakkontrolle zu erreichen, was eben in den Studien durch Ravicti gezeigt werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Wir müssen aber durchaus festhalten, dass Glycerolphenylbutyrat in der RCT gegenüber Natriumphenylbutyrat nur eine Nichtunterlegenheit gezeigt hat, keine Überlegenheit, selbst für den Surrogatparameter 24-Stunden-AUC.

Ich habe noch eine Frage zum Register. Die EMA fordert ja in ihrem EPAR die Auflage eines Registers ein, um weitere Safety-Probleme oder Safety Concerns hinsichtlich Wachstum und neurokognitiven langfristigen Outcomes von ihrer Seite her zu adressieren. Da frage ich mich, ob es sich dabei um ein Indikationsregister oder um ein Produktregister handelt und bis wann dieses Register voraussichtlich erste Daten liefern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zucca, bitte.

**Herr Zucca (Sobi):** In der Tat gibt es schon ein erstes Register in Heidelberg, das etabliert werden konnte. Es dient auf der einen Seite zur Evaluierung des Sicherheitsprofils von Ravicti und auf der anderen Seite auch der Charakterisierung der Langzeitergebnisse. Es ist ein Indikationsregister – deswegen also auch das getroffen –, und es deckt den deutschen Versorgungskontext damit ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Beckert, bitte.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Ich würde dazu gerne ergänzen. Sie haben auch gefragt, wann die ersten Ergebnisse dazu kommen. Im Rahmen der PSURs wird alle sechs Monate von uns bzw. von Horizon ein entsprechender Bericht geliefert. Darüber hinaus ist der finale Report 2030 zu erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Keine? – Dann gebe ich Ihnen Gelegenheit, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Sobi):** Haben Sie vielen Dank für den Austausch und die Diskussion zu den Fragen, die wir in ähnlicher Form erwartet haben.

Wir sind uns von der Bewertung her wahrscheinlich relativ einig, dass es schwierig ist, hier in diesem Bereich einen Zusatznutzen zu quantifizieren. Einen entsprechenden Beleg im Sinne des AMNOG zu führen, ist in der Indikation aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen schwierig. Wir wollten und konnten es mit dem größten Studienprogramm bis dato so weit wie möglich belegen und haben dieses bis dato größte Studienprogramm durchgeführt.

Wenn man zudem „mit gesundem Menschenverstand“ an die Bewertung des Mehrwertes von Ravicti in der täglichen Therapie für die Patienten mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung herangeht, dann sind wir fest davon überzeugt, dass Ravicti in der Versorgungsrealität für die Patienten einen sehr hohen Zusatznutzen haben wird, möglicherweise sogar einen höheren, als wir im Dossier schon recht konservativ aufgrund der Rahmenbedingungen mit dem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beantragt haben.

Warum glauben wir das? Ravicti ist ein neues, ein besonderes Molekül. Die Behandlungslast der Patienten wird erheblich reduziert, und durch die kontinuierliche Freisetzung der Substanz in Form von „Slow Release“ und die verbesserte Therapietreue insbesondere bei jungen Patienten wird eine bessere Kontrolle des Ammoniakspiegels erwartet. Dadurch sind die Patienten dann besser vor potenziell lebensbedrohlichen Krisen durch die hohen Ammoniakspiegel und ebenfalls vor einer weiteren mentalen Retardierung geschützt. Auch die neue Leitlinie hat Ravicti bereits aufgenommen und dies mit der Chance auf eine deutlich höhere Lebensqualität für die Patienten verknüpft.

Es gibt übrigens auch ein Urteil vom Bayerischen Landessozialgericht aus dem Jahr 2006, durch das entschieden worden ist, dass eine Patientin ihre Therapie in der Form, die verfügbar war, nicht weiter nehmen konnte bzw. musste, weil sie eben so scheußlich geschmeckt hat und die Kapazität des Magens so deutlich übertroffen hat, dass das Landessozialgericht entschieden hat, dass sie aufgrund dieser hohen Behandlungslast für die Patientin eine verkapselte Form zur Verfügung gestellt bekommen muss. Meines Erachtens ist auch das ein sehr schönes Zeichen dafür, dass hier noch ein erheblicher Therapiebedarf besteht, der mit Ravicti zu einem großen Teil gedeckt werden kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Ausführungen und für die Beantwortung der Fragen. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das in unseren Bewertungen einzubeziehen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:36 Uhr