

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 Natriumphenylbutyrat als Vergleichsintervention benutzt und dafür ein Placebo hergestellt. Meine erste Frage ist: Wie

waren die Geruchs- und Geschmackseigenschaften dieses Placebos, waren sie also mit Natriumphenylbutyrat 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 Natriumphenylbutyrat 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 Natriumphenylbutyratpräparat, 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 Glycerolphénylbutyrat und Natriumphénylbutyrat 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 Phénylbutyrat 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 erheb-

liche 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 $\mu\text{mol/l}$ ansteigen, das Risiko für eine hyperammonämische Krise um 50 Prozent erhöhen. Wenn dieser Spiegel um 25 $\mu\text{mol/l}$ 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 potenzi-

ell 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 größten 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