

# 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 27. Mai 2019  
von 14.20 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Das

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

Frau Dr. Beckert

Herr Dr. Kuklan

Herr Dr. Schröder

Herr Zucca

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren! Wir kommen zum Tagesordnungspunkt 4.1.5: Nutzenbewertung, mündliche Anhörung, Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen bei Säuglingen von null bis zwei oder weniger als zwei Jahren. Meine Damen und Herren, es liegen vier Stellungnahmen vor, und zwar von der Swedish Orphan Biovitrum, von Professor Dr. Opladen, von Professor Dr. Das von der Medizinischen Hochschule Hannover und vom vfa.

Bevor wir in die eigentliche Anhörung eintreten, möchte ich Sie darauf hinweisen, dass von dieser Anhörung ein Wortprotokoll erstellt wird. Das ist manchmal etwas kompliziert, und um das zu entkomplizieren, habe ich die ganz herzliche Bitte, dass Sie immer, wenn Sie dran sind, Ihren Namen und Ihre Organisation nennen, die Sie vertreten. Das ist dann für die Protokollanten leichter in der Zuordnung.

Ich habe dann zunächst die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Beckert, Herr Dr. Kuklan, Herr Dr. Schröder und Herr Zucca anwesend; für die Kliniker ist Herr Professor Das anwesend, und für den vfa sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner anwesend.

Meine Damen und Herren, bevor ich Ihnen, dem pharmazeutischen Unternehmer, das Wort zur Einleitung erteile, würde ich ganz gerne eine Frage an die Kliniker vorwegschicken, die wir im Rahmen dieser Anhörung gerne beantwortet haben möchten, und zwar: Ist Glycerolphenylbutyrat bei Kindern im Alter von null bis weniger als zwei Monate vergleichbar wirksam und verträglich wie bei älteren Kindern? Das würden wir im Laufe der Anhörung gerne von Ihnen geklärt haben. Ich würde Ihnen jetzt das Wort erteilen. – Wer macht das von Ihnen? – Herr Zucca, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Zucca (Sobi):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, besten Dank für die einleitenden Worte und die Punkte, die Sie bereits ansprechen konnten. Wir freuen uns auf den Austausch mit Ihnen und die Möglichkeit, offene Fragen klären und beantworten zu können.

In den vergangenen fünf Jahren sind wir ja bereits viermal hier gewesen und nun auch das zweite Mal für Ravicti. Dennoch ist es vielleicht gut, wenn wir Ihnen Sobi noch einmal kurz vorstellen. Ich denke, ein paar Informationen zum Unternehmen machen hier noch einmal Sinn.

Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Martinsried bei München. Sobi ist direkt aus dem Karolinska-Institut hervorgegangen und hat sich auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert. Diese sind aus der Regelversorgung nicht mehr wegzudenken, und dazu gehört auch Ravicti, über das wir heute mit Ihnen sprechen werden.

Ich möchte Ihnen kurz die Teilnehmer vonseiten Sobi vorstellen: Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Beckert; sie hat die Entwicklung des Dossiers bei Sobi geleitet und ist von Hause aus Pharmazeutin. Zu ihrer Linken sitzt Herr Dr. Jonas Kuklan. Herr Dr. Kuklan ist Biologe und hat das Dossier erstellt. Beide werden Fragen zu methodischen Aspekten wie auch zum Thema Epidemiologie und Kosten der Therapie beantworten. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Felix Schröder, der von medizinischer Seite die Entwicklung des Dossiers geleitet hat und entsprechend medizinische Fragen beantworten kann. Herr Dr. Schröder ist Chemiker. Mein Name ist Fabrizio Zucca. Ich bin von Hause aus Gesundheitsökonom und freue mich, das Unternehmen Swedish Orphan Biovitrum als Leiter der Abteilung Patient Access vertreten zu dürfen. Ich würde Ihre Fragen gerne entgegennehmen und entsprechend des thematischen Bezugs an meine Kollegen weiterleiten.

Kommen wir kurz zum inhaltlichen Teil und gehen zu Ravicti und seinem Indikationsgebiet über. Wie aus dem vorherigen Verfahren bekannt, ist ein Harnstoffzyklusdefekt eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung. In Deutschland gehen wir von etwa 100 bis 250 Patienten aus. Aufgrund von Enzymdefekten können diese Patienten im Stoffwechsel anfallendes Ammoniak nicht in Harnstoff umwandeln, was zu einem Anstieg der Ammoniakkonzentration im Blut führt. Dieses Ammoniak selbst ist direkt zellschädigend, was besonders Gehirn- und Nervenzellen betrifft. Ohne Behandlung kann die Erkrankung über die direkte Schädigung der Hirnzellen zum Tode führen. Je früher dieser Defekt effektiv behandelt werden kann, desto höher sind die Chancen, lebensbedrohliche Krisen zu vermeiden, die ansonsten Folgeschäden wie eine mentale Retardierung verursachen können. Dies hat sich in der Vergangenheit – vor der Einführung von Ravicti – meist als eine große Herausforderung dargestellt.

Durch die Anwendungsgebietserweiterung ist Ravicti nun auch für die vulnerable Patientenpopulation der Neugeborenen unter zwei Monaten zugelassen. Hier vielleicht ein Hinweis – Herr Vorsitzender, Sie hatten gerade gesagt: zwei Jahre –: Es sind zwei Monate.

Basis für die Zulassungserweiterung waren die positiven Ergebnisse der einarmigen Studie HPN-100-009 als Teil des Paediatric Investigation Plan der EMA.

Wir glauben, dass es aus jeder Sicht nachvollzogen werden kann, dass klinische Studien mit Neugeborenen aus ethischer Betrachtung eine große Herausforderung darstellen. Besonders ist die Konstellation natürlich auch dann, wenn es sich zusätzlich um eine sehr, sehr seltene und teils lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Die 009er-Studie wurde aufgesetzt, um zu zeigen, dass das Verdauungssystem der Neugeborenen den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat bereits in dem zur Sicherstellung der Wirksamkeit notwendigen Maße verstoffwechseln kann, was auch in der Studie entsprechend demonstriert werden konnte. Folglich dürfen Patienten mit Harnstoffzyklusdefekt nun von Geburt an von den Vorteilen einer Therapie mit Ravicti profitieren.

Hierzu gehören im Vergleich zu den bis dato verfügbaren Arzneimitteln zum Beispiel keine Natrium- und Volumenbelastung und eine einfachere Applikation von wenigen Millilitern geschmacksneutraler Flüssigkeit vor den Stillmahlzeiten. Dies bedeutet auch, dass der Einsatz von Nasogastralsonden und perkutanen endoskopischen Gastrostomiesonden, kurz PEG-Sonden, erheblich reduziert wird und Neugeborenen und ihren Eltern diese sehr belastende Form der Medikamentengabe und auch Ernährung erspart bleibt. Allerdings ist bei Neugeborenen mit einer seltenen Erkrankung wie dem Harnstoffzyklusdefekt die exakte Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens außerordentlich schwierig.

Mit den soeben angesprochenen ethischen und logistischen Anforderungen können randomisierte vergleichende Daten nicht erhoben werden. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Daten der 009er-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Neugeborenen im Zulassungsverfahren eindeutig gezeigt hat, sehen wir für Ravicti einen echten Zusatznutzen für Patienten mit Harnstoffzyklusdefekt ab Geburt.

Damit komme ich zum Ende. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen sowie auf die Beantwortung Ihrer Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Darf ich fragen: Gibt es Fragen? – Dann würde ich ganz gerne auf meine Frage zurückkommen und Herrn Professor Dr. Das bitten, darauf einzugehen: Ist dieses Mittel bei Kindern im Alter von null bis weniger als zwei Monaten vergleichbar wirksam und verträglich wie bei älteren Kindern?

**Herr Prof. Dr. Das (MHH):** Es gibt eine große Bandbreite in dem Schweregrad dieser Erkrankungsgruppe. Es gibt mildere Verlaufsformen, wo die Enzymaktivität, die Restaktivität recht hoch ist, und auf der anderen Seite gibt es aber die schwersten Formen, wo die Enzymaktivität fast null ist. Diese Patienten mit wenig Restaktivität fallen schon in den ersten Lebensstagen auf, in der Neugeborenenperiode, im Rahmen der initialen Katabolie. Alle Kinder, auch die gesunden, haben ja anfangs einen Gewichtsverlust, weil die Nahrungszufuhr noch nicht ausreichend ist, das Trinken muss erst einmal erlernt werden, und wenn die Kinder mit Muttermilch ernährt werden, muss auch die Muttermilch erst einmal einschließen, was ein paar Tage dauert. Im Rahmen dieser initialen Katabolie greift der Organismus auf die körpereigenen Reserven, unter anderem auch auf die Eiweiße, zurück. Diese Eiweiße werden dann zu Aminosäuren verstoffwechselt, oder Aminosäuren werden freigesetzt. Endprodukt des Abbaus dieser Aminosäuren ist Ammoniak, sodass dann in dieser Phase, wo die Kinder katabol sind, in den ersten Lebensstagen, das Ammoniak anschoppt und den Körper praktisch vergiftet. Das hat in erster Linie Auswirkungen auf das Gehirn: Die Kinder können dann ins Koma fallen, epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus entwickeln. Es gibt in Deutschland kein Neugeborenencreening auf Harnstoffzyklusdefekte, sodass man die Diagnose klinisch stellen muss und dann die Verdachtsdiagnose über das Labor bestätigt.

Die Therapie besteht dann darin, wenn man einmal die Diagnose gestellt hat, dass man den Patienten einerseits eine eiweißarme Ernährung gibt, damit möglichst wenig Ammoniak als Endprodukt des Eiweißabbaus anfällt, und andererseits sollte man genug Kalorien geben, damit der Körper nicht auf die eigenen Eiweißreserven zurückgreifen muss. Das reicht aber bei den Kindern nicht aus, um die Ammoniakwerte zu kontrollieren und die Patienten vor einer Hirnschädigung zu bewahren. Deshalb gibt man zusätzlich noch die sogenannten Scavengers wie das Phenylbutyrat, das dann auf alternativem Wege, unabhängig vom nicht funktionierenden Harnstoffzyklus, Ammoniak, das ja nicht wasserlöslich ist, in wasserlösliche Substanzen umwandelt, und diese wasserlöslichen Substanzen können dann über den Harn ausgeschieden werden. Insofern ist also die diätetische Therapie allein nicht ausreichend, sondern es bedarf auch einer zusätzlichen medikamentösen Therapie.

Bislang gab es Ammonaps; das war oder ist ein gut wirksames Produkt, mit dem man die Werte des Ammoniaks gut kontrollieren kann. Es gibt einige Kinder, die nach der Geburt so schwer entgleisen, dass man zusätzlich noch eine Hämodialyse braucht, um Ammoniak aus dem Körper zu eliminieren; aber als Dauertherapie kommt Ammonaps mit Phenylbutyrat in Betracht. Das Therapieprinzip ist bei Ravicti ähnlich oder eigentlich das Gleiche; es ist ein anderes Prodrug, aber die Substanz ist schlussendlich dieselbe. Das führt dann auch dazu, dass, unabhängig vom nicht funktionierenden Harnstoffzyklus, Stickstoffatome über den Urin ausgeschieden werden können. Nachteil von Ammonaps ist, dass es nicht besonders gut schmeckt und von vielen Kindern abgelehnt wird. Das führt zu Problemen bei der Ernährung, die man bei Ravicti nicht in dem Maße hat, zumindest nicht, wenn man von den älteren Kindern – da haben wir jetzt schon seit einiger Zeit Erfahrung – auf die ganz kleinen Kinder unter zwei Monaten extrapoliert. Ich würde schon erwarten, dass auch diese Kinder das besser aufnehmen und keine so starke Aversion dagegen haben. Ich denke, dass Ravicti eine gute Therapieoption ist; da es im Darm erst einmal aufgespalten werden muss, ist auch die Halbwertszeit von Ravicti länger, sodass es auch länger im Körper verweilt und man deshalb auch stabilere Ammoniakwerte erzielen kann. Wobei es dazu keine expliziten Studien gibt, was ja auch schwierig ist, gerade in dem Alter, wo die Kinder noch so instabil sind und ihre erste schwere metabolische Krise, die zum Teil auch lebensbedrohlich ist, überwunden haben. Ich denke schon, dass auch bei den kleinen Kindern Ravicti das Medikament der ersten Wahl sein sollte, auch unabhängig von der geschmacklichen Komponente. Ein weiterer Vorteil ist, dass es eine Flüssigkeit ist und kein Granulat. Viele dieser Kinder sind ja anfangs im schwersten Koma oder haben auch einen Status epilepticus, können kaum ernährt werden und

müssen dann über eine Sonde ernährt werden, sodass auch die Sondengängigkeit des Medikaments von Vorteil ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Dr. Das. – Herr Dr. Lorenz, bitte.

**Herr Dr. Lorenz:** Wir hätten noch eine Frage zu den hyperammonämischen Krisen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet geht es um Neugeborene bzw. Säuglinge bis zwei Monate. Das war für uns vor allem hinsichtlich der Auswertung für den zentralen Endpunkt hyperammonämische Krisen interessant. Den eingereichten Unterlagen konnten wir nicht genau entnehmen, welche Kinder zum Zeitpunkt des Auftretens der hyperammonämischen Krise unter zwei Monate alt waren und welche über zwei Monate alt waren. Wir konnten indirekt schon einige Rückschlüsse ziehen; aber am Ende blieben noch ein paar Fragen offen. Könnten Sie uns noch eine Übersicht geben, zu welchen Zeitpunkten welche Kinder hyperammonämische Krisen erlitten haben und ob sie zu den entsprechenden Zeitpunkten unter oder über zwei Monate alt waren?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Dr. Kuklan.

**Herr Dr. Kuklan (Sobi):** Diese Angabe wurde tatsächlich in den Studienunterlagen nicht so explizit ausgewertet. Es lässt sich aber aus den Daten rekonstruieren, dass zumindest drei der hyperammonämischen Krisen nach zwei Monaten stattgefunden haben. Insgesamt gab es fünf hyperammonämische Krisen, drei davon traten auf jeden Fall nach dem Alter von zwei Monaten auf. Bei den anderen kann man den Zeitpunkt nicht ganz genau bestimmen, weil das Geburtsdatum der Patienten leider in dem Fall in den Unterlagen nicht erfasst wurde.

**Herr Dr. Lorenz:** Okay, vielen Dank. – Die zweite Frage, die wir noch hatten, bezog sich auf die Definition der hyperammonämischen Krisen. Einmal wurde es als Morbiditätsendpunkt dargestellt, aber ein zweites Mal – unter Sicherheit – wurden Hyperammonämien gemäß MedDRA erfasst. Unsere Frage ist jetzt, wie sich die beiden Definitionen der Endpunkte hyperammonämische Krisen und Hyperammonämien unterscheiden; denn am Ende hatte man hier auch eine unterschiedliche Fallzahl: Hyperammonämien hatten sechs Kinder und hyperammonämische Krisen fünf Kinder. Können Sie uns da aufklären?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Dr. Lorenz. – Macht das auch Herr Dr. Kuklan? Herr Dr. Kuklan, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kuklan (Sobi):** Sie haben Recht, es wurde einmal im Rahmen der Sicherheitserfassung, der unerwünschten Ereignisse erfasst und einmal auch als separater Endpunkt. Bei dieser Operationalisierung war es so, dass alle hyperammonämischen Krisen, die wirklich mit dem Endpunkt erfasst wurden, auch symptomatisch waren, also dort auch tatsächlich die Symptome auftraten, die eine hyperammonämische Krise tatsächlich kennzeichnen, während die Hyperammonämien, die bei den unerwünschten Ereignissen erfasst wurden, zum Teil auch nur auf Laborwerten beruhten und nicht symptomatisch waren. Deswegen gab es etwas mehr Hyperammonämien bei den unerwünschten Ereignissen, also da wurden mehr Ereignisse erfasst als bei den hyperammonämischen Krisen, weil eben nur die hyperammonämischen Krisen auch wirklich symptomatisch waren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gut. – Weitere Fragen? – Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Ich habe noch eine Frage an den Kliniker, und zwar, ob in den ersten zwei Monaten im Vergleich zu gesunden Kindern Entwicklungsstörungen, die sich in der Größe, im Gewicht zeigen, relevant sind. Es geht wirklich um die ersten zwei Lebensmonate. Kann man da Aussagen treffen, ob das relevant ist in diesem Zeitraum?

**Herr Prof. Dr. Das (MHH):** Von den anthropometrischen Parametern gibt es da keinen Unterschied zu den gesunden Kindern; aber es kann natürlich in der psychomotorischen, neurokognitiven Entwicklung schon Störungen geben. Das Organ, das durch das Ammoniak geschädigt wird, ist vorwiegend das Gehirn. Wesentlich ist, dass man schnell reagiert, dass man die Ammoniakwerte möglichst schnell senkt. Wenn die Kinder längere Zeit im hyperammonämischen Koma sind, dann kommt es auch zu neurologischen Schäden, die dann zum Teil auch im Rahmen eines Residualsyndroms über die Neugeborenenphase hinaus fortbestehen; aber von den Körpermaßen her entwickeln sie sich normal.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Dr. Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Wir hätten jetzt noch eine Frage an den Kliniker. Gibt es Belege oder einen belegten Zusammenhang zwischen Harnstoffzyklusstörungen oder Ammoniakspiegelstörungen und Gedeihstörungen, also BMI, Größe, BSA?

**Herr Prof. Dr. Das (MHH):** Jetzt nicht direkt durch die hohen Ammoniakwerte, aber indirekt ist es natürlich möglich. Die Kinder bekommen ja eine Spezialernährung, die eiweißarm ist und eukalorisch, also von den Kalorien her ausreichend, sodass sie nicht katabol sind. Aber viele Kinder haben eine Abneigung gegenüber dieser Spezialnahrung, sodass das manchmal auch nicht ganz so gut funktioniert mit der ausreichenden Kalorienzufuhr. Zusätzlich müssen auch noch die essentiellen Aminosäuren, die der Körper selbst nicht bilden kann, substituiert werden. Die Kinder dürfen ja kein Fleisch essen, keinen Fisch zu sich nehmen und haben insofern eine unzureichende Zufuhr an Vitaminen und einigen Spurenelementen, die mit diesen Spezialaminosäuremischungen, die neben den essentiellen Aminosäuren Mineralien und auch Vitamine enthalten, zugeführt werden. Das kann ein Problem sein, wenn es keine ausreichende Kalorienzufuhr und keine ausreichende Proteinzufuhr gibt, dass die Kinder nicht richtig gedeihen. Die Kinder werden in der Regel in Zentren betreut, die viel Erfahrung mit solchen Erkrankungen haben. Im Team ist in der Regel auch eine Ernährungsberaterin, die die Ernährungssituation regelmäßig überprüft und monitort; aber in seltenen Fällen kann es schon sein, dass die Eiweißzufuhr nicht ausreichend ist. Ein weiteres Problem ist, dass die Kinder, gerade wenn sie anfangs eine schwere metabolische Entgleisung erlitten und dadurch auch einen neurologischen Schaden davongetragen haben, zum Teil Ernährungsstörungen oder Wachstumsstörungen haben wie andere Patienten mit schweren neurologischen Schäden auch. Das ist jetzt nicht harnstoffzyklusspezifisch, kann aber im Rahmen von schweren neurologischen Residualsyndromen auch auftreten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Dr. Nell ergänzend?

**Herr Dr. Nell:** Nein, nicht dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann sind Sie nicht dran. – Dann ist Frau Teupen dran.

**Frau Teupen:** Können Sie aus Sicht der Kliniker noch einmal sagen, inwieweit die Darreichungsform dieses Wirkstoffes für die Versorgung entscheidend ist?

**Herr Prof. Dr. Das (MHH):** Das ist jetzt nicht entscheidend. Ravicti ist eine flüssige Darreichungsform und Ammonaps ein Granulat; also beides kann man in die Kinder hineinbekommen. Einerseits, wenn

die Kinder über eine Sonde ernährt werden, ist es natürlich deutlich einfacher, darüber eine Flüssigkeit zu applizieren als ein Granulat. Andererseits spielt das auch eine Rolle, wenn die Kinder oralisiert sind, also keine Sonde mehr benötigen. Ravicti ist nach unseren Erfahrungen geschmacklich deutlich neutraler als Ammonaps, und es tritt bei den Kindern auch schon recht früh eine nutritive geschmackliche Prägung auf. Wenn wir das analog zu anderen Erkrankungen wie zum Beispiel der Phenylketonurie, wo wir schon lange Erfahrung haben, sehen, dann kann es sein, dass durch diese schlechten geschmacklichen Komponenten in der Anfangsphase auch Essstörungen im späteren Leben getriggert werden; das aber nur als Analogschluss zu den anderen Stoffwechselerkrankungen, die auch eine spezielle Ernährung haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Reicht das? – Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Ich habe noch eine Frage an den pU, und zwar, ob Sie uns noch etwas zur Operationalisierung des Endpunktes „erfolgreiche Umstellung auf das Medikament mit kontrolliertem Ammoniak“ erzählen können, auch vor dem Hintergrund, dass die FB Med bei der Operationalisierung ein paar Probleme hatte.

**Herr Dr. Kuklan (Sobi):** Dieser Endpunkt war über eine Frage im CRF erhoben. Die Frage war – ich lese sie jetzt einfach einmal vor –:

Has transition to 100 % Ravicti been successful with controlled ammonia, no clinical symptoms and ammonia less than 100 µmol/l?

Das bedeutet, dass diese erfolgreiche Umstellung genau dann protokolliert wurde, wenn kontrollierte Ammoniakspiegel vorlagen, also unter 100 µmol/l, und außerdem auch keine klinischen Symptome einer Hyperammonämie vorlagen. Genau dann wurde vom Arzt vermerkt, dass die Umstellung auf Ravicti erfolgreich war. – Beantwortet das die Frage?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Afraz, ist das okay so?

**Frau Afraz:** Die Fragen der FB Med zu der Operationalisierung waren ja noch weitreichender. Da geht es um Zeitpunkte, wann etwas erfasst wurde, auch um den Aspekt, ob wirklich das die Kriterien waren, anhand derer das Prüfpersonal gesagt hat: Ja, die Umstellung ist jetzt wirklich erfolgreich gewesen. – Dazu dürfen Sie gerne noch ausführlicher Stellung beziehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Schröder, bitte schön.

**Herr Dr. Schröder (Sobi):** Ein weiterer Punkt sozusagen für die Bestätigung, ob die Umstellung erfolgreich war, war die Entlassbarkeit des Patienten, nicht nur das Ammoniak-Level bzw. das Nichtvorliegen irgendeiner klinischen Symptomatik. Dritter Punkt war sozusagen die Entscheidung durch den Facharzt – das waren ja Spezialzentren –, ob der Patient entlassbar wäre.

Ein weiterer Punkt: Es war ja auch bestimmt, dass die Feststellung, dass dieser Zustand erreicht ist, nicht direkt nach der Erstgabe, sondern in einem Zeitfenster zwischen 12 und 72 Stunden zu erfolgen hat, das heißt, nach einem weiteren Messwert, nicht nur basierend auf einem einmaligen Messwert. – Reicht das für Sie?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Direkt dazu? – Bitte schön, Herr Dr. Lorenz.

**Herr Dr. Lorenz:** Ich glaube, das Problem, das wir auch hatten, war: Kam es allein auf die Beantwortung der Frage durch den Prüfarzt an, oder mussten alle anderen Kriterien – die drei, die Sie genannt



haben, also keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie, Ammoniakspiegel unter 100 µmol/l und die Eignung für die Entlassung aus der stationären Versorgung – auch erfüllt sein plus die Einschätzung des Prüfarztes? Uns war nicht klar, ob wirklich alle drei erfüllt sein mussten, ob das eine Und-Verknüpfung war.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Kuklan.

**Herr Dr. Kuklan (Sobi):** Es war so, dass für den Endpunkt „erfolgreiche Umstellung“ – ich nenne ihn jetzt einmal primären Endpunkt, so heißt er nicht in der Studie – wirklich diese drei Kriterien erfüllt sein mussten zu einem Zeitpunkt nach der Umstellung. Dann hat der Prüfarzt eben den entsprechenden Vermerk im CRF gemacht, und auf Grundlage dieses Vermerks fand dann diese Auswertung statt, die Sie als Wirksamkeitsanalyse in dem Studienbericht oder auch im Dossier wiederfinden. Die Auswertung basierte wirklich komplett auf dieser Frage, und in dieser Frage waren eben die drei Kriterien, die wir vorhin schon genannt hatten, integriert.

Wir hatten in der Studie natürlich weitere Auswertungen, zum Beispiel des Ammoniakspiegels, an denen man, glaube ich, auch deutlich sieht, dass der Ammoniakspiegel gesenkt wurde bzw. die Kontrolle des Ammoniakspiegels durch die Gabe von Ravicti sichergestellt wurde. Da gab es natürlich weitere Auswertungen, die aber für diesen ersten, für diesen Endpunkt „erfolgreiche Umstellung“ erst einmal nicht ausschlaggebend waren, sondern da war es wirklich die Frage, die der Prüfarzt in dem Bogen beantwortet hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Direkt dazu, Herr Professor Dr. Das.

**Herr Prof. Dr. Das (MHH):** Vielleicht kann ich dazu noch ergänzen. Es gibt ja so eine Art Langzeitparameter für Ammoniakwerte, das ist das Glutamin; das wurde im Rahmen der Studie mitbestimmt. Ammoniak ist immer nur ein punktueller Wert, während das Glutamin ein integrativer Wert ist über einen etwas längeren Zeitraum. Auch diese Werte waren normal gewesen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch eine Frage an den Hersteller. Warum wurde hier eigentlich keine vergleichende Studie durchgeführt oder ein indirekter bzw. historischer Vergleich, also mit historischen Kontrollen? Es gibt ja mit Ammonaps – Carbaglu vielleicht auch noch – eine Substanz, die auch im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Warum haben Sie da nichts gemacht, oder warum war das nicht möglich?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Beckert.

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Zu Ihrer Frage. Zuerst gehe ich darauf ein: Warum eine einarmige Studie und keine vergleichende Studie? Wir befinden uns hier in einem Indikationsbereich von null bis zwei Monate alten Kindern. Die Studie selbst war Teil des Paediatric Investigation Plan der EMA, und gemeinsam mit der EMA wurde dieses Studiendesign entwickelt, sodass es für die Zielfragestellung, nämlich: „Ist Ravicti auch für diese Patientenpopulation der unter zwei Monate alten entsprechend wirksam wie für die älteren?“, als ausreichend erachtet wurde. Natürlich hat es nicht nur diese Komponente, die mit der EMA hinsichtlich des PIP diskutiert wurde, sondern auch ethische und logistische Hintergründe, warum eine einarmige Studie in diesem Indikationsgebiet durchgeführt wurde: zum einen – wie jetzt schon mehrfach erwähnt – die vulnerable Patientenpopulation, dass diese Patienten nach Geburt in eine klinische Studie aufgenommen wurden, zum anderen hatte es aufgrund der wirklich sehr seltenen Erkrankung auch logistische Gründe. Es ist so, dass diese Studie eine Rekrutierungszeit von circa etwas

mehr als einem Jahr hatte, Harnstoffzyklusdefekte insgesamt sehr selten sind und theoretisch aufgrund der Inzidenz von bestimmten Defekten kein einziger Patient innerhalb dieses Jahres eingeschlossen werden konnte. Das heißt, eine RCT in diesem Feld durchzuführen – um beispielsweise ein N = 60 abzubilden –, hätte viel länger gedauert, um entsprechend mit Natriumphenylbutyrat zu vergleichen.

Die Ergebnisse aus dem umfassenden Studienprogramm der über zwei Monate alten Patienten liegen natürlich vor, wo im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat auch eine RCT und auch Langzeitstudien mit einem historischen Vergleich durchgeführt wurden, sodass es hier als entsprechend angemessen erachtet wurde, diese einarmige Studie durchzuführen. Des Weiteren ist es auch so, dass ein Vorher-Nachher-Vergleich bei den Neugeborenen – direkt von Patient zu Patient, mit der Vorbehandlung und Nachbehandlung – gar nicht möglich war, weil es sich um Neugeborene gehandelt hat. Das war einfach von der Durchführung so nicht machbar. Was einen historischen Vergleich angeht, ist es so, dass entsprechende Datensätze von Ammonaps zu Neugeborenen in dem Maße nicht vorliegen, dass man daraus einen entsprechenden nicht adjustierten historischen Vergleich hätte ziehen können, der methodisch auch adäquat ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Lorenz noch einmal, bitte.

**Herr Dr. Lorenz:** Ich habe noch eine Frage zu dem Endpunkt „erfolgreiche Umstellung“. Zwar hatten Sie ja gerade geklärt, dass die drei Kriterien erfüllt sein mussten. Nun hatten wir aber am Ende der Umstellungsphase an Tag 7 drei Kinder, die einen Ammoniakpegel von über 100 µmol/l hatten. Trotzdem war aus den Unterlagen nicht zu entnehmen, ob diese jetzt wirklich als nicht umgestellt galten; denn so wie ich es wahrgenommen habe, wurden alle als umgestellt gezählt, auch wenn sie einen Ammoniakpegel von *über* 100 µmol/l hatten. Das widerspricht jetzt der ursprünglichen Definition.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Kuklan.

**Herr Dr. Kuklan (Sobi):** Ich erwähne noch einmal das, was Herr Schröder gerade gesagt hat. Diese Einschätzung, ob eine Umstellung erfolgreich war, erfolgte tatsächlich vorher, in den ersten 72 Stunden der Umstellung. In diesem Zeitraum mussten diese Kriterien zu irgendeinem Zeitpunkt erfüllt sein, sodass der Arzt sagen konnte: Okay, diese Umstellung hat funktioniert. – Ich gebe zu, es ist vielleicht etwas verwirrend, dass in dem Studienbericht für die Umstellungsperiode zum Teil sieben Tage genannt werden. Die Zeitperiode, in der tatsächlich der primäre Endpunkt erhoben wurde, war eben diese ersten 72 Stunden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Herr Professor Dr. Das ergänzt.

**Herr Prof. Das (MHH):** Ich würde noch etwas zum Studiendesign, wonach gefragt worden ist, sagen wollen. Die Patienten sind, jeder für sich genommen, ganz unterschiedlich. Es ist einerseits eine Gruppe mit verschiedenen Enzymdefekten, zum Teil spielt auch das Geschlecht eine Rolle. Andererseits ist der Verlauf bei den einzelnen Patienten hinsichtlich der metabolischen Entgleisung nicht nur durch die genetische Enzymstörung vorgegeben, sondern hängt auch von vielen Umweltfaktoren, vielen äußeren Faktoren ab: von dem Ernährungszustand, von Infekten, von Wachstumsphasen, sodass jeder Patient eigentlich individuell zu beurteilen oder zu betrachten ist. Ich gebe Ihnen natürlich völlig Recht, dass man eine Head-to-Head-Studie zwischen Ammonaps und Ravicti machen müsste, um den Nutzen oder den Zusatznutzen nachweisen zu können; aber das wird schwierig bei dieser doch sehr vulnerablen Patientengruppe, die einerseits sehr selten ist, wie schon ausgeführt worden ist, andererseits hängt die Stoffwechselstabilität aber auch von vielen äußeren Faktoren ab.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** An den pU vielleicht. Sie hatten ja vorhin ausgeführt, dass es sich bei Glycerolphenylbutyrat im Gegensatz zu Natriumphenylbutyrat um ein Prodrug handelt, das – das wird in der Fachinformation beschrieben – durch Pankreaslipasen in Phenylbuttersäure umgewandelt wird. Jetzt habe ich mir die Frage gestellt, inwieweit die Pankreaslipasen bei den Kindern von null bis zwei Jahren schon stabile Aktivität zeigen. Gibt es da Schwankungen? Werden die erst stärker im Lebensverlauf? Und wie ist dadurch die Einstellung der Ammoniakspiegel beeinträchtigt?

**Frau Dr. Beckert (Sobi):** Herr Kuhn, genau das ist der Punkt, warum diese Studie durchgeführt wurde: weil man sich vorher nicht sicher war, wie Glycerolphenylbutyrat als Esterverbindung, als Glycerolverbindung von diesen jungen Patienten verstoffwechselt wird, weil man sich nicht sicher war, ob die Pankreasfunktion bei den Neugeborenen schon entsprechend vorhanden ist, was die Studie dann gezeigt hat, aufgrund dessen, dass Glycerolphenylbutyrat die Ammoniakspiegel im Normbereich halten konnte. – Zu der Frage nach der Fluktuation von Enzymaktivitäten würde ich gerne an den Kliniker übergeben; denn, ich denke, er kann das deutlich fundierter beantworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Beckert. – Herr Professor Das.

**Herr Prof. Das (MHH):** So richtig gute Untersuchungen dazu gibt es, wie eigentlich zu erwarten ist, nicht. Man weiß, dass die Lipaseaktivität, die hier für die Spaltung von Fetten im Darm notwendig ist, bei stark Frühgeborenen niedriger ist als bei Reifgeborenen; aber andererseits ist es auch so, dass Kinder, auch kleine Kinder, die mit Muttermilch oder Formula ernährt werden, Fette mit der Nahrung zugeführt bekommen, die sie dann auch verstoffwechseln können. Insofern würde ich jetzt nicht davon ausgehen, dass es da eine ganz starke Einschränkung der Lipaseaktivität gibt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen liegen nicht vor. Dann möchte ich mich bei allen bedanken und Ihnen, Herr Zucca, Gelegenheit geben, wenn Sie wollen, noch einmal zusammenfassend Ihre Position darzustellen.

**Herr Zucca (Sobi):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, und haben Sie auch vielen Dank für den intensiven Austausch und die Diskussion, die wir mit Ihnen führen konnten. Wie wir ausführlich diskutieren konnten, ist es in der Indikation aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen äußerst schwierig, einen entsprechenden Beleg im Sinne des AMNOG zu führen. Wir haben es geschafft, das mit Abstand größte Studienprogramm in der Indikation umzusetzen, um den Beleg so weit wie möglich zu führen und auch auf die neugeborenen Patienten auszuweiten. Wenn man zudem den heutigen Austausch in die Bewertung des Mehrwertes von Ravicti in der täglichen Therapie dieser lebensbedrohlichen Erkrankung einfließen lässt, sind wir fest davon überzeugt – das sehen wir auch schon in der Versorgungsrealität, wie Herr Professor Das auch ausführen konnte –, dass Ravicti für die Patienten, aber auch für die Angehörigen und Behandler einen echten Zusatznutzen bietet. Die Behandlungslast der Patienten wird erheblich reduziert und somit die Therapietreue gesteigert. Es wird eine deutlich bessere Kontrolle des Ammoniakspiegels erreicht. Dadurch sind die Patienten erheblich besser vor potenziell lebensbedrohlichen Krisen, die durch zu hohe Ammoniakspiegel entstehen können, geschützt. Der Schädigung von Hirn- und Nervenzellen kann mit deutlich weniger Hürden vorgebeugt werden, was das Risiko der mentalen Retardierung erheblich reduzieren kann. Zu guter Letzt dürfen wir auch nicht die deutlich sinkende Belastung für die Eltern unterschätzen, die dank Ravicti möglich sein kann. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese Ausführungen und für die sehr interessante Anhörung, die ich hiermit schließe. Ich bedanke mich bei Ihnen allen, und seien Sie gewiss, dass alles,

was hier diskutiert und beraten worden ist, in die abschließende Beratung einfließen wird. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr