

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Glycerolphenylbutyrat auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARG	Arginase I
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BRIEF	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i>
CITRIN-Mangel	Citrullinämie-Typ-2-Mangel
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase I
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPB	Glycerolphenylbutyrat
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MD	<i>Mean Difference</i>
NAGS	N-Acetylglutamat-Synthetase
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
SOBI	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
UCD	<i>Urea Cycle Disorder</i> (Defekt des Harnstoffzyklus)
U-PAGN	Phenylacetylglutamin im Urin

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Ulrike Beckert
Position:	Patient Access Manager
Adresse:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried Deutschland
Telefon:	0049 151 16241177
Fax:	089 550 66 76-26
E-Mail:	ulrike.beckert@sobi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Horizon Pharma Ireland Limited
Anschrift:	Connaught House 1st Floor, 1 Burlington Road, Dublin4, D04 C5Y6, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glycerolphenylbutyrat
Handelsname:	RAVICTI
ATC-Code:	A16AX09

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ein Harnstoffzyklusdefekt 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. Der Enzymmangel lässt sich medikamentös nicht ausgleichen, sodass zur Behandlung eines Harnstoffzyklusdefektes überwiegend stickstoffbindende Arzneimittel eingesetzt werden.

Bereits zugelassene Arzneimittel

Das stickstoffbindende Prodrug Natriumphanylbutyrat (NaPBA) befindet sich derzeit in Form von zwei Arzneimitteln (Ammonaps[®] und Pheburane[®]) auf dem Markt. Im Körper wird es sehr schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Durch Konjugation mit Glutamin entsteht Phenylacetylglutamin, wodurch 2 Mol Stickstoff über die Niere ausgeschieden werden können.

Einen anderen Therapieansatz hat die Carglumsäure (Carbaglu[®]), die als strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat eine Aktivität an der Carbamoylphosphat-Synthetase, dem ersten Enzym des Harnstoffzyklus, besitzt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Glycerolphenylbutyrat (GPB) besitzt als Pre-Prodrug einen ähnlichen Wirkmechanismus wie NaPBA. Durch Konjugation mit Glutamin werden ebenfalls 2 Mol Stickstoff über die Niere ausgeschieden. Durch das Glycerolgerüst kommt es zu einer langsameren und gleichmäßigeren Freisetzung des aktiven Metaboliten im Dünndarm, was sich in der besseren Ammoniakkontrolle über einen Zeitraum von 24 Stunden widerspiegelt. Durch das Glycerolgerüst liegt die Arzneiform zudem als Lösung vor, die besonders für Kinder und Jugendliche einfacher einzunehmen ist. Die Risiken und Komorbiditäten durch die hohe Natriumzufuhr unter NaPBA-Therapie sind unter GPB nicht zu beobachten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamylphosphat-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.</p> <p>RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.</p>	27.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Natriumphenylbutyrat

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das Anwendungsgebiet „Harnstoffzyklusstörungen“ wurde NaPBA vom G-BA auf Anfrage von *Horizon Pharma Ireland Limited* als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. SOBI stimmt dieser Festlegung zu.

Für Harnstoffzyklusstörungen sind in Deutschland zwei Wirkstoffe zugelassen: Carglumsäure (zur Behandlung des sehr seltenen N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangels, für den RAVICTI keine Zulassung besitzt) sowie NaPBA (Ammonaps[®] und Pheburane[®]) als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Harnstoffzyklusstörungen.

In den Fachinformationen zu NaPBA werden einige indizierte Enzymdefekte genannt. Diese Auflistung ist jedoch nicht abschließend zu sehen („Zu derartigen Erkrankungen gehören“) und entstammt der NaPBA-Zulassung (*Buphenyl*[®]) bei der *US Food and Drug Administration*, für die CPS1-, OTC- und ASS-Patienten untersucht wurden.

Klinisch manifestieren sich alle Defekte durch eine Hyperammonämie, welche i. d. R. medikamentös mittels Stickstoffängern behandelt werden. Die defektübergreifende Einsatzfähigkeit liegt im gleichen Wirkmechanismus von Glycerol- und Natriumphenylbutyrat (bei unterschiedlicher Pharmakologie), die im Körper zu Phenylacetat umgewandelt werden. Dieses verbindet sich mit Glutamin und bildet Phenylacetylglutamin,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das renal ausgeschieden wird, wodurch der Stickstoffspiegel im Körper gesenkt und die gebildete Ammoniakmenge verringert wird. Entsprechend wird NaPBA auch defektübergreifend empfohlen und eingesetzt (vgl. S3-Leitlinie sowie EPAR von RAVICTI).

NaPBA ist damit das einzige im Indikationsgebiet „Harnstoffzyklusdefekte“ in Deutschland zugelassene Medikament, das die von Glycerolphenylbutyrat adressierten Enzymdefekte abdeckt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Glycerolphenylbutyrat zeigt einen **geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie NaPBA für erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Evidenzgrundlage sind eine randomisierte, kontrollierte Studie HPN-100-006 im *cross-over*-Design mit 45 zulassungskonformen Patienten sowie ergänzend drei weitere *switch-over*-Kurzzeitstudien (7–14 Tage) sowie drei einarmige Langzeitstudien (12 Monate). Durch ein Pooling im Rahmen von Meta-Analysen wurde eine umfassende Patientenbasis von 80–85 Patienten (Kurzzeitstudien) sowie 100 Patienten (Langzeitstudien) geschaffen.

Sowohl hinsichtlich Morbidität als auch Sicherheit zeigten sich für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse:

- 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut: Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]), $p = 0,0017$ (Meta-Analyse Kurzzeitstudien)
- tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut: MD = -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]), $p = 0,0076$ (Meta-Analyse Kurzzeitstudien)
- BRIEF – Verhaltensregulations-Index: MD = -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913]), $p = 0,0275$ (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- BRIEF – kognitiver Regulations-Index: MD = -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853]), $p = 0,0005$ (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- BRIEF – exekutiver Gesamtwert: MD = -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]), $p = 0,0008$ (Meta-Analyse Langzeitstudien)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise: OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Anzahl an hyperammonämischen Krisen: MD = -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]), p = 0,0014 (Meta-Analyse Langzeitstudien)

Auf Ebene der unerwünschten Ereignisse zeigte sich für die Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat für das individuelle Ereignis „Flatulenz“ (*Preferred Term*) ein signifikant höheres Risiko als für die Patienten der Natriumphenylbutyrat-Behandlungsgruppe (RR = 8,500 (95 %-KI [1,087; 66,445]), p = 0,0414 [Meta-Analyse Langzeitstudien]). Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend.

Der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat spiegelt sich auch bei den Symptomen, die aus der Behandlung hervorgehen, wider:

- Anzahl an Symptomen pro Patient: MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]), p < 0,0001 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – Phenylacetat-Körpergeruch: OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – abdominale Schmerzen: OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p < 0,001 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – Übelkeit: OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund: OR = 0,143 (95 %-KI [0,043; 0,479]), p < 0,001 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – Erbrechen: OR = 0,077 (95 %-KI [0,010; 0,588]), p = 0,0018 (Meta-Analyse Langzeitstudien)
- Symptomatik – Sodbrennen: OR = 0,167 (95 %-KI [0,037; 0,745]), p = 0,0129 (Meta-Analyse Langzeitstudien)

Die weiteren statistischen Analysen ergaben keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Alle Endpunkte wurden anhand von a posteriori definierten Subgruppenanalysen näher untersucht. Es ergaben sich dabei keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Studienpopulationsebene.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Therapie mit Glycerolphenylbutyrat als medikamentöse Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, zeigte in der Zusammenschau der Ergebnisse einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie NaPBA.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten Studie HPN-100-006 wurde auf Basis des Designs, der verblindeten Zuteilung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auf Studienebene als „niedrig“ bewertet. Die Studie besitzt daher eine hohe Aussagekraft. Die Studie umfasst 45 Patienten, die durch das *cross-over*-Design der Studie beide Studienmedikationen erhalten haben. Für die Bewertung wurde zusätzlich weitere Evidenz in Form von sechs nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen. Ein Pooling der vier Kurzzeitstudien war im Rahmen von Meta-Analysen möglich und sinnvoll. Dadurch ergibt sich eine Patientenpopulation von 80 (GPB) bzw. 85 Patienten (NaPBA), für die Vergleiche angestellt werden konnten. Auch für die drei Langzeitstudien war aufgrund der Gleichartigkeit der Studien ein Pooling der insgesamt 100 Patienten möglich. Die umfassende Evidenzbasis für diese Orphan-Indikation kann zur Ableitung eines Hinweises herangezogen werden.

Der geringe Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat vs. NaPBA zeigt sich sowohl hinsichtlich der Morbidität als auch der Sicherheit. Der überwiegende Teil der Endpunkte kann der Endpunktkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden und ist für Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt von großer klinischer Relevanz.

Die Glycerolphenylbutyrat-Patienten zeigten auf Basis der aggregierten Daten in den Kurzzeitstudien eine signifikante Reduktion der Ammoniakkonzentration im Blut, welche auch über einen Zeitraum von 12 Monaten stabil blieb. So erlitten auf Basis der gepoolten Langzeitdaten 11,0 % der Patienten weniger eine hyperammonämische Krise. Die Anzahl an hyperammonämischen Krisen war sogar um 50,0 % reduziert. Aufgrund der stabileren und niedrigeren Ammoniakwerte ergab sich eine signifikante und patientenrelevante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Auch das Risiko für das Auftreten eines aus der Behandlung resultierenden Symptoms war um 12,2–21,0 % erniedrigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Subgruppenergebnisse deuten darauf hin, dass Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit einem *early onset* besonders von einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitierten. Beide Patientengruppen weisen hinsichtlich der Endpunkte „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen“, „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch“ (nur Kinder/Jugendliche) und „Patienten mit einer hyperammonämischen Krise“ (nur *early onset* Patienten) deutliche Unterschiede zugunsten von Glycerolphenylbutyrat auf. Dieser Trend kann jedoch anhand der vorliegenden Datenbasis und der fehlenden Interaktions-p-Werte (geringe Patientenzahlen in den Subgruppen, geringe Ereignisraten, Studiendesigns) nicht belegt werden. Folglich wird nicht nach den Gruppen unterschieden und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Hauptanalyseebene abgeleitet.

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an hyperammonämischen Krisen,
- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut, der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut (beide Meta-Analyse Kurzzeitstudien), der exekutiven Funktionen (Kinder und Jugendliche), der Anzahl an Patienten mit hyperammonämischen Krisen, der Anzahl an Symptomen pro Patient (Meta-Analyse Langzeitstudien) sowie der Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch, Symptomatik – abdominale Schmerzen, Symptomatik – Übelkeit, Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund und Symptomatik – Sodbrennen (alle Meta-Analyse Langzeitstudien);

In der Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Morbidität und Sicherheit zeigt sich sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder und Jugendliche ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** für Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat.

Hervorzuheben ist die besondere Situation von Kinder und Jugendlichen in der Behandlung von chronischen Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme in der Adhärenz bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und somit diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

Zusammenfassend ist die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat in dieser Orphan-Indikation für die betroffenen Patienten und insbesondere für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen von großer Bedeutung und klinischer Relevanz.

Tabelle 1-9 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Glycerolphenylbutyrat für die einzelnen Endpunkte zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Glycerolphenylbutyrat auf Endpunktebene

	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Morbidität		
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut (<i>Meta-Analyse Kurzzeitstudien</i>)	Verhältnis der geometrischen Mittel 0,84 [0,740; 0,949] 0,0017	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut (<i>Meta-Analyse Kurzzeitstudien</i>)	MD -6,13 [-10,587; -1,680] 0,0076	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
BRIEF – Verhaltensregulations-Index (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	MD -7,40 [-13,887; -0,913] 0,0275	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
BRIEF – kognitiver Regulations-Index (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	MD -9,60 [-14,347; -4,853] 0,0005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
BRIEF – exekutiver Gesamtwert (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	MD -9,80 [-14,971; -4,629] 0,0008	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,389 [0,162; 0,931] 0,0433	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	MD -0,27 [-0,439; -0,101] 0,0014	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse-Flatulenz (PT) (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	Kehrwert RR 0,118 [0,015; 0,920] 0,0414	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0,90 Kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
Anzahl an Symptomen pro Patient (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	MD -1,43 [-1,991; -0,875] < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,167 [0,049; 0,566] 0,0015	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – abdominale Schmerzen (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR n. b. [n. b.; n. b.] < 0,001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – Übelkeit (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,167 [0,049; 0,566] 0,0015	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,143 [0,043; 0,479] < 0,001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – Erbrechen (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,077 [0,010; 0,588] 0,0018	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik – Sodbrennen (<i>Meta-Analyse Langzeitstudien</i>)	OR 0,167 [0,037; 0,745] 0,0129	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, n. b. = nicht berechenbar, OR = <i>Odds Ratio</i> , RR = Relatives Risiko		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation sind erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus indiziert ist.

Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die zu toxisch erhöhten Ammoniakspiegeln im Blut führen.

Unbehandelt führen Hyperammonämien zu Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund von Gehirnödemen. Bereits einzelne hyperammonämische Krisen als auch konstant erhöhte Ammoniakspiegel können langfristig zu Lernschwierigkeiten sowie intellektuellen Defiziten der Betroffenen führen.

Die ersten Symptome können sowohl in der Neugeborenenphase („*early onset*“) als auch bis ins Erwachsenenalter hinein („*late onset*“) auftreten.

Bei „*early onset*“ beträgt die Gesamtsterblichkeit bis zu 50 %. Etwa 80 % der neonatalen Patienten leiden an schwerwiegenden Symptomen wie teils erheblichen mentalen Schädigungen. Mehr als 30 % der Patienten, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftritt, leiden an einer geistigen Behinderung. In beiden Gruppen sind gastrointestinale Beschwerden häufig.

Bei frühzeitiger Erkennung und konsequenter Kontrolle der Ammoniakspiegel können der Krankheitsverlauf, die Überlebensdauer sowie die Wahrscheinlichkeit einer normalen Entwicklung positiv beeinflusst werden. Trotz der vorhandenen Therapieoptionen besteht weiterhin eine hohe Mortalität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz der vorhandenen Therapieoptionen sind die Ammoniakwerte bei vielen Patienten unzureichend kontrolliert und es kommt zu einem sukzessiven Voranschreiten der Erkrankung bzw. zu HACs mit oftmals letalem Ausgang bzw. schwerwiegenden lebenslangen neurologischen Funktionsstörungen mit einhergehender geistiger Behinderung.

Die Gründe für eine unzureichende NH_3 -Kontrolle liegen vielfach in einer mangelhaften Adhärenz, die nur partiell dem Kooperationswillen des Patienten angelastet werden kann.

Der stinktierreiche Geschmack/Geruch von Phenylacetat ruft Ablehnungsreflexe, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, hervor, sodass die erforderliche Menge NaPBA von 3–6 mal täglich bis zu 7 der bitter schmeckenden Tabletten (1,6 x 1,0 cm) oder 21 g Granulat oft nur schwer eingenommen werden kann bzw. verweigert (lebensbedrohliche Situation) wird.

Ein Erbrechen bei Einnahme kann eine Einschätzung der tatsächlich aufgenommenen Wirkstoffmenge verhindern.

Darüber hinaus erreicht die hohe Menge Natrium in NaPBA ein gesundheitsschädliches Ausmaß.

Die Rationale für die Entwicklung von RAVICTI war, den Patienten eine langsamer freisetzende Alternative zu NaPBA anzubieten, welche eine NH_3 -Kontrolle in einer natrium- und zuckerfreien Form ermöglicht und den beträchtlichen „Pill-Burden“ sowie den mit NaPBA assoziierten negativen Geschmack/Körpergeruch eliminiert.

GBP ist eine geruchs- sowie annähernd geschmacklose, zucker-/natriumfreie Lösung, bei der 40 Tabletten NaPBA lediglich drei Teelöffel GPB gegenüberstehen.

Das *COMP* erkannte einen signifikanten Nutzen von RAVICTI – aufgrund der geringeren Häufigkeit an HAC – an. Insbesondere bei Kindern verbessert die Darreichungsform die Adhärenz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	94–234

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Patienten ab einem Lebensalter von zwei Monaten mit einer Störung des Harnstoffzyklus mit Ausnahme der N-Acetylglutamat-Synthetase, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution alleine nicht behandelt werden können	gering	94–234

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:</u> 7.077,95 €– 131.255,44 €	<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:</u> 665.328 €– 30.713.774 € ^{d,f}
		<u>Starterpackungen:</u> 7.503,48 €– 139.146,56 €	<u>Starterpackungen:</u> 705.327 €– 32.560.295 € ^f
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</p> <p>c: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 94 bzw. 234 Patienten.</p> <p>d: In der klinischen Praxis wird lediglich eine Patientenzahl von 45 Patienten im ersten Jahr angenommen, die mit RAVICTI behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 318.508 €– 5.906.495 € zu erwarten. Im zweiten Jahr werden voraussichtlich bis zu 75 Patienten (530.847 €– 9.844.158 € GKV Kosten insgesamt) bzw. im dritten Jahr bis zu 100 Patienten (707.795 €– 13.125.544 € GKV Kosten insgesamt) auf RAVICTI umgestellt.</p> <p>e: In der klinischen Praxis wird lediglich eine Patientenzahl von 45 Patienten im ersten Jahr angenommen, die mit RAVICTI behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 337.657 €– 6.261.595 € zu erwarten. Im zweiten Jahr werden voraussichtlich bis zu 75 Patienten (562.761 €– 10.435.922 € GKV Kosten insgesamt) bzw. im dritten Jahr bis zu 100 Patienten (750.348 €– 13.914.656 € GKV Kosten insgesamt) auf RAVICTI umgestellt.</p> <p>f: Die Jahrestherapiekosten pro Patient bzw. GKV insgesamt beinhalten nicht die Kosten für die zur Verabreichung notwendigen Applikationsspritzen. Der Abrechnungsbetrag für die Applikationsspritzen („Hilfsmittel“) ist kassenspezifisch und variiert unter anderem je Ort bzw. Bundesland. Aufgrund der Unwägbarkeiten in der Höhe bzw. der tatsächlich entstehenden GKV-Kosten, wurden diese nicht in die Jahrestherapiekosten einberechnet.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:</u> 665.328 €– 30.713.774 €
<u>Starterpackungen:</u> 705.327 €– 32.560.295 €
Erwartete GKV-Kosten 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter: 1.Jahr: 318.508 €– 5.906.495 €(45 Patienten) 2.Jahr: 530.847 €– 9.844.158 €(75 Patienten) 3.Jahr: 707.795 €– 13.125.544 €(100 Patienten)
Erwartete GKV-Kosten Starterpackungen: 1.Jahr: 337.657 €– 6.261.595 €(45 Patienten) 2.Jahr: 562.761 €– 10.435.992 €(75 Patienten) 3.Jahr: 750.348 €– 13.914.656 €(100 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Patienten ab einem Lebensalter von zwei Monaten mit einer Störung des Harnstoffzyklus mit Ausnahme der N-Acetylglutamat-Synthetase, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution alleine nicht behandelt werden können	<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:</u> 7.077,95 €– 131.255,44 €	<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:</u> 665.328 €– 30.713.774 € ^f
			<u>Starterpackungen:</u> 7.503,48 €– 139.146,56 €	<u>Starterpackungen:</u> 705.327 €– 32.560.295 € ^f

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ wird auf die Nachkommastellen verzichtet.
c: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 94 bzw. 234 Patienten.
d: In der klinischen Praxis wird lediglich eine Patientenzahl von 45 Patienten im ersten Jahr angenommen, die mit RAVICTI behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 318.508 €– 5.906.495 € zu erwarten. Im zweiten Jahr werden voraussichtlich bis zu 75 Patienten (530.847 €– 9.844.158 € GKV Kosten insgesamt) bzw. im dritten Jahr bis zu 100 Patienten (707.795 €– 13.125.544 € GKV Kosten insgesamt) auf RAVICTI umgestellt.
e: In der klinischen Praxis wird lediglich eine Patientenzahl von 45 Patienten im ersten Jahr angenommen, die mit RAVICTI behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 337.657 €– 6.261.595 € zu erwarten. Im zweiten Jahr werden voraussichtlich bis zu 75 Patienten (562.761 €– 10.435.922 € GKV Kosten insgesamt) bzw. im dritten Jahr bis zu 100 Patienten (750.348 €– 13.914.656 € GKV Kosten insgesamt) auf RAVICTI umgestellt.
f: Die Jahrestherapiekosten pro Patient bzw. GKV insgesamt beinhalten nicht die Kosten für die zur Verabreichung notwendigen Applikationsspritzen. Der Abrechnungsbetrag für die Applikationsspritzen („Hilfsmittel“) ist kassenspezifisch und variiert unter anderem je Ort bzw. Bundesland. Aufgrund der Unwägbarkeiten in der Höhe bzw. der tatsächlich entstehenden GKV-Kosten, wurden diese nicht in die Jahrestherapiekosten einberechnet.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>25 ml Flasche + Schnappdeckel- Adapter:</u> 665.328 €– 30.713.774 €
<u>Starterpackungen:</u> 705.327 €– 32.560.295 €
Erwartete GKV-Kosten 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter: 1.Jahr: 318.508 €– 5.906.495 €(45 Patienten) 2.Jahr: 530.847 €– 9.844.158 €(75 Patienten) 3.Jahr: 707.795 €– 13.125.544 €(100 Patienten)
Erwartete GKV-Kosten Starterpackungen: 1.Jahr: 337.657 €– 6.261.595 €(45 Patienten) 2.Jahr: 562.761 €– 10.435.992 €(75 Patienten) 3.Jahr: 750.348 €– 13.914.656 €(100 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Tabletten)	Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i> , <i>UCDs</i>), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution alleine nicht behandelt werden können	4.333,75 €– 57.783,30 €	407.372 €– 13.521.291 €
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Granulat)	siehe oben	4.132,94 €– 54.184,78 €	388.497 €– 12.679.238 €
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Natriumphenylbutyrat (Pheburane [®] Granulat)	siehe oben	4.067,91 €– 53.450,12 €	383.229 €– 12.507.328 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</p> <p>c: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 94 bzw. 234 Patienten.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

RAVICTI wird oral mit jeder Mahlzeit eingenommen. Mit Hilfe einer Applikationsspritze wird es dabei in gleichen Mengen dosiert.

RAVICTI sollte nicht in ein größeres Volumen einer anderen Flüssigkeit gegeben und eingerührt werden, da Glycerolphenylbutyrat schwerer als Wasser ist, wodurch es zu einer unvollständigen Anwendung kommen kann.

RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln zusammen angewendet werden.

Um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, sollte die tägliche Dosis entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), der Eiweißtoleranz und der erforderlichen, täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, individuell angepasst werden. U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern.

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis von RAVICTI beträgt 4,5 ml/m²/Tag – 11,2 ml/m²/Tag [5,3 g/m²/Tag – 12,4 g/m²/Tag], wobei jede Dosis auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden sollte.

Empfohlene Anfangsdosis für Phenylbutyrat naive Patienten:

- 8,5 ml/m²/Tag (9,4 g/m²/Tag) bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/Tag (8 g/m²/Tag) bei Patienten mit einer KOF ≥ 1,3 m²

Anfängliche Dosis bei Patienten, die von Natriumphenylbutyrat auf RAVICTI[®] umgestellt werden:

- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat-Tabletten (g) x 0,86

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphénylbutyrat-Granulat (g) x 0,81

Im Fall einer Überdosis sollte RAVICTI abgesetzt werden.

RAVICTI ist nicht zur Behandlung einer akuten Hyperammonämie zugelassen.

Nicht erwiesen ist die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel.

RAVICTI ist für die Anwendung bei Kindern im Alter von < 2 Monaten nicht empfohlen.

Die Anwendung von RAVICTI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Glycerolphénylbutyrat oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Sicherheit von Glycerolphénylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen.

In die klinischen Studien mit RAVICTI wurden nicht genügend Studienteilnehmer im Alter ≥ 65 Jahren aufgenommen, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Studienteilnehmer.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lipasehemmern ist Vorsicht geboten.

Eine potentielle Wirkung auf das CYP2D6-Isoenzym kann nicht ausgeschlossen werden.

Potentiell besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Glycerolphénylbutyrat als CYP3A4-Induktor mit Substanzen, die vorwiegend über diesen Pfad metabolisiert werden.

Andere Arzneimittel, wie Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol und Probenecid, können potenziell die Ammoniakspiegel beeinflussen.

Wirkungen von Glycerolphénylbutyrat auf andere CYP-Isoenzyme können nicht ausgeschlossen werden.

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da die Behandlung mit Glycerolphénylbutyrat zu Schwindelgefühlen und Kopfschmerzen führen kann. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, während bei ihnen diese Nebenwirkungen bestehen.