

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

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3 A

*Harnstoffzyklusstörungen
(Urea Cycle Disorders; UCDs)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	64
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	125
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	127
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	148
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	148
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schwellenwerte der Ammoniakplasmakonzentration im Behandlungsverlauf... 21	
Tabelle 3-2: Harnstoffzyklusdefekt – Subtypen [Ah Mew 2013, European Medicines Agency (EMA) 2015a, Häberle 2013, Mayatepek 2014, Müller-Marbach 2011, Quinonez 1993, Regier 2013, Summar 2008, Tuchman 2008]	23
Tabelle 3-3: Häufigkeit neonataler Krisen (Synopsis internationaler Studien) (Darstellung gemäß [Kölker 2015a]; Supplementary Table 7b [Kölker 2015b])	26
Tabelle 3-4: Synoptische Darstellung der organspezifischen Manifestation von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (entnommen aus [Kölker 2015d], Supplementary Table 6 [Kölker 2015c])	31
Tabelle 3-5: Symptomatik bei UCD-Subtypen (entnommen aus [Kölker 2015a]).....	34
Tabelle 3-6: Epidemiologische Kennzahlen zu Harnstoffzyklusdefekten (Auswahl)	47
Tabelle 3-7: Studienübersicht zur Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten (Auswahl)	49
Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten.....	51
Tabelle 3-9: Berechnungsschritte zur Prävalenz von „Harnstoffzyklusdefekten“ in der EU ..	54
Tabelle 3-10: Anzahl der Lebertransplantationen in Deutschland mit Indikation „Harnstoffzyklusdefekt“ [Eurotransplant 2016]	55
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-12: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	58
Tabelle 3-13: Verordnungszahlen von Ammonaps® in Deutschland [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]	59
Tabelle 3-14: Verordnungszahlen von Pheburane® in Deutschland [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]	60
Tabelle 3-15: Aggregierte Verordnungszahlen von Ammonaps® und Pheburane® in Deutschland nach Altersgruppen [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016].....	60
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	62
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	95
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	96
Tabelle 3-25: Potentielle Adaption von RAVICTI in Deutschland nach Altersgruppen auf Basis der aktuellen Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016].....	103
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteile von RAVICTI.....	104
Tabelle 3-27: Auflistung der Nebenwirkungen.....	121
Tabelle 3-28: Durchzuführende Maßnahmen	126
Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken	128
Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzplan	129
Tabelle 3-31: Risikominimisierungsmaßnahmen.....	134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Defekte des Harnstoffzyklus; entnommen aus [Gick 2011]	19
Abbildung 2: Kognitive Fähigkeiten bei Kindern von 3–16 Jahren (Vergleich von früh- und spätmanifesten Formen, sowie nach ausgewählten Enzymdefekten); entnommen aus [Seminara 2010]	28
Abbildung 3: Anzahl der Hospitalisierungen (nach Geschlecht) in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusstörungen [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2016]	36
Abbildung 4: Maßstabsgetreue Abbildung (Millimeter) einer Ammonaps [®] /Buphenyl [®] -Tablette.....	41
Abbildung 5: Säuglingssterbefälle (ab 2005) durch Harnstoffzyklusdefekte (ICD E72.2) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017].....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
ARG	Arginase
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCAA	Verzweigkettige Aminosäuren (<i>Branched-Chain Amino Acids</i>)
CITRIN-Mangel	Citrullinämie Typ 2
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESRD	Niereneinschränkung im Endstadium (<i>End Stage Renal Disease</i>)
EU	Europäische Union
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FSIQ	<i>Full Scale IQ</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
ICD	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQ	Intelligenzquotient
IU	<i>International Unit</i>
KOF	Körperoberfläche
NaBZ	Natriumbenzoat

Abkürzung	Bedeutung
NAGS	N-Acetylglutamat-Synthetase
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ONG	Obere Normalgrenze
ORNT1	Mitochondrialer Ornithin-Transporter/Ornithin-Translokase
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
PAA	Phenyllessigsäure (<i>Phenylacetic Acid</i>)
PAGN	Phenylacetylglutamin
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung
PBA	4-Phenylbutyrsäure
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNOS	Reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
UCD	<i>Urea Cycle Disorder</i> (Defekt des Harnstoffzyklus)
U-PAGN	Phenylacetylglutamin im Urin
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WASI	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS-1), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (ORNT1-Mangel auch Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH genannt), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, ist Natriumphenylbutyrat. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

RAVICTI erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenannte „*Orphan Drugs*“). Der *Orphan-Drug-Status* wurde am 10. Juni 2010 von der Europäischen Union (EU)-Kommission anhand der *Orphan Designations* EU/3/10/733 bis EU/3/10/739 erteilt. [European Medicines Agency (EMA) 2014a, European Medicines Agency (EMA) 2014b, European Medicines Agency (EMA) 2014c, European Medicines Agency (EMA) 2014d, European Medicines Agency (EMA) 2014e, European Medicines Agency (EMA) 2014f, European Medicines Agency (EMA) 2014g] Mit Datum vom 18. Dezember 2015 wurde der *Orphan-Drug-Status* durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) erneut bestätigt. [European Medicines Agency (EMA) 2015a]

Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt für *Orphan Drugs* der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch V (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist für Glycerolphenylbutyrat die Erbringung des Nachweises für einen medizinischen Nutzen und einen medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht erforderlich. Für *Orphan Drugs* erfolgt somit keine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Vielmehr müssen die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens gemäß Anlage 2 der Verfahrensordnung des G-BA auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen.

Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei Orphan Drugs, deren Umsatz einen Schwellenwert von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigt, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Der Umfang des vorzulegenden Dossiers ist entsprechend der vom G-BA vorgegebenen Anforderungen reduziert.

Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat sich – abweichend von diesen Regelungen – jedoch für die Einreichung eines Volldossiers entschieden. Im Vorfeld bat Horizon Pharma Ireland Limited (Zulassungsinhaber) den G-BA um seine Einschätzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für RAVICTI. Aus diesem Anlass fand am 28. Januar 2016 in der Geschäftsstelle des G-BA ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-160) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von RAVICTI statt.

RAVICTI wird als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1, Ornithin-Transcarbamylase, Argininosuccinat-Synthetase, Argininosuccinat-Lyase, Arginase 1 und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom) angewendet, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. Es muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach Kapitel 5, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen sind in Deutschland aktuell lediglich zwei Wirkstoffe als Basis von drei verfügbaren Fertigarzneimitteln zugelassen: Carglumsäure (Carbaglu[®]) sowie Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] und Pheburane[®]).

Mit dem aktiven Wirkstoff Carglumsäure (Carbaglu[®]) steht eine Behandlungsoption für den nur sehr selten vorkommenden N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel zur Verfügung (Inzidenz < 1:2.000.000; vergleiche Abschnitt 3.2.3), für den RAVICTI jedoch keine Zulassung besitzt. [Orphan Europe SARL 2017]

Ammonaps[®] ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören gemäß Fachinformation Carbamoylphosphat-Synthetase-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinat-Synthetase-Mangel. Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im Neugeborenenalter (innerhalb der ersten 28 Lebensstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer spätmanifesten Form (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht. [Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016b]

Die Zulassungsindikation für Pheburane[®] lautet identisch. [Lucane Pharma 2017]

Die Aufzählung der im Anwendungsgebiet von Natriumphenylbutyrat aufgelisteten Enzymmängel ist nicht abschließend („Zu derartigen Erkrankungen gehören“). Sie hat ihren Ursprung in der Zulassung von Natriumphenylbutyrat unter dem Handelsnamen Buphenyl[®] bei der *US Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 1996, für die Daten von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (Carbamoylphosphat-Synthetase, Ornithin-Transcarbamylase oder Argininosuccinat-Synthetase) im Rahmen einer offenen, nichtvergleichenden multizentrischen Studie aufbereitet wurden. Im Rahmen einer ersten Studienphase (1985–1994) wurden 162 Patienten, von denen 148 Patienten ausgewertet werden konnten (99 OTC-Patienten, 31 ASS-Patienten sowie 18 CPS1-Patienten), eingeschlossen. [European Medicines Agency (EMA) 2006]

Die wichtigste klinische Manifestation, die allen Subtypen gemeinsam ist, stellt die Hyperammonämie dar. Das medikamentöse Management der einzelnen Enzymdefekte ist in

der Regel identisch und zielt auf eine Absenkung des Ammoniaküberschusses mittels sogenannter Stickstofffänger (*Nitrogen Scavengers*), wie z. B. Natriumphenylbutyrat, ab. Auch wenn die Fachinformation von Natriumphenylbutyrat nur drei (CPS1, ASS, OTC) der sechs Enzymdefekte explizit benennt, so wird Natriumphenylbutyrat im *European Public Assessment Report* der *European Medicines Agency* (EMA) zu RAVICTI explizit als medikamentöse Therapie bei allen Subtypen genannt. Lediglich für NAGS-Mangel findet sich der Zusatz „rarely used“. [European Medicines Agency (EMA) 2015b]

Die übergreifende Einsatzfähigkeit ist durch den Wirkmechanismus von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat bedingt. Beiden ist gemeinsam, dass sie im Körper zu Phenylacetat umgewandelt werden. Dieses verbindet sich mit der Aminosäure Glutamin, die in Eiweißen vorhanden ist und Stickstoff enthält, und bildet eine Substanz, die in der Folge über die Nieren vom Körper ausgeschieden werden kann. Der Stickstoffspiegel im Körper kann auf diese Weise gesenkt und die gebildete Ammoniakmenge verringert werden.

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

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Nicht-medikamentöse Behandlungen wie eine Diät und Nahrungsergänzungsmittel kommen als Vergleichstherapie nicht in Betracht, da RAVICTI explizit für Patienten zugelassen ist, „die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können“.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Zum Anwendungsgebiet von RAVICTI liegen bisher keine Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses vor.

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Die S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ empfiehlt eine Anwendung von Natriumphenylbutyrat (je nach Schweregrad auch als intravenöse Gabe in Kombination mit Natriumbenzoat) im Rahmen der Therapie einer Hyperammonämie bei einer Ammoniak-Plasmakonzentration von mehr als 100 µmol/l (und weniger als 250 µmol/l) bei Patienten mit bestehender Diagnose eines Harnstoffzyklusdefekts. [Häberle 2012a] Diese Leitlinie stellt die einzige weltweit existierende Leitlinie zur Notfall- und Routinebehandlung

von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten dar und wurde unter der Beteiligung von Experten mehrerer europäischer Länder auf Basis bereits existierender Protokolle verfasst (z. B. Protokoll der *British Inherited Metabolic Disease Group*), denen jedoch in den meisten Fällen keine systematische Methodologie zur Empfehlungsfindung zu Grunde lag und die deshalb im Rahmen der Leitlinienerstellung nicht adaptiert wurden. [Häberle 2012b] Andere Therapieempfehlungen (welche in der Regel im Rahmen von praktischen Erfahrungen behandelnder Ärzte vorliegen) beziehen sich ausschließlich auf die notfallmedizinische Behandlung von metabolischen Entgleisungen durch erhöhte Ammoniakspiegel. [Gramer 2013]

Im Rahmen einer Langzeittherapie wird die perorale Applikation von Natriumphanylbutyrat in den Enzymdefekten CPS-1, OTC, ASS, ARG und HHH-Syndrom empfohlen. Für Einzelheiten zum Behandlungsspektrum und zur rationalen Diagnostik sei auf die entsprechende AWMF-Leitlinie verwiesen. [Häberle 2012a]

Fazit

Basierend auf den Kriterien, die in der Verfahrensordnung des G-BA benannt werden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycerolphanylbutyrat in der Indikation Harnstoffzyklusdefekte damit Natriumphanylbutyrat.

Dies stimmt mit der Einschätzung des G-BA überein, der im Beratungsgespräch am 28.01.2016 ebenfalls Natriumphanylbutyrat als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 28.01.2016 (Beratungsanforderung 2015-B-160) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]

Des Weiteren entstammt die Evidenz in diesem Abschnitt aus einer Recherche und Synopse der veröffentlichten Unterlagen der *European Medicines Agency* (EMA) zu RAVICTI sowie Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Aus dieser Suche resultierte nur eine S3-Leitlinie (AWMF-Register Nr. 027/006). [Häberle 2012a] Eine systematische Recherche des G-BA hinsichtlich systematischer Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierter systematischer Leitlinien zur Indikation „Harnstoffzyklusstörungen“ resultierte ebenfalls nur in diesem einzigen Treffer. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016]

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Ammonaps: EPAR - Scientific Discussion [online]. Stand: 10.11.2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000219/WC500024748.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2006.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of argininosuccinic aciduria. EMA/COMP/123458/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093953.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014a.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of carbamoyl-phosphate synthase-1 deficiency. EMA/COMP/110042/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093949.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014b.
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 1. EMA/COMP/123430/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093952.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014c.
5. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 2. EMA/COMP/122534/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093950.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014d.
6. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of hyperargininaemia. EMA/COMP/123476/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093954.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014e.

7. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine carbamoyltransferase deficiency. EMA/COMP/123283/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093951.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014f.
8. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/123548/2010 Rev.1 [online]. Stand: 04.02.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093955.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2014g.
9. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015 [online]. Stand: 18.12.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500199268.pdf [Zugriff: 23.03.2017]. 2015a.
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Ravicti. EMA/676925/2015 [online]. Stand: 24.09.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf [Zugriff: 29.12.2015]. 2015b.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-160. Glycerolphenylbutyrat (Gespräch vom 28. Januar 2016). Stand: 04.02.2016. 2016.
12. Gramer, G., Hoffmann, G. F., Kölker, S. Metabolische Notfalltherapie. Praktische Umsetzung im klinischen Alltag. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161(7): 645–660.
13. Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M. et al. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006) [online]. Stand: Juli 2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-006.html> [Zugriff: 04.01.2016]. 2012a.

14. Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M. et al. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Methodenreport zur Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ [online]. Stand: Juli 2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-006.html> [Zugriff: 12.02.2016]. 2012b.
15. Lucane Pharma ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: PHEBURANE [online]. Stand: 29.09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002500/WC500147373.pdf [Zugriff: 14.02.2018]. 2017.
16. Orphan Europe SARL. Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.02.2018]. 2017.
17. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016a.
18. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 940 mg/g Granulat: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016b.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation sind erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus (Carbamoylphosphat-Synthetase-1-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Argininosuccinat-Synthetase-Mangel, Argininosuccinat-Lyase-Mangel, Arginase-1-Mangel und Ornithin-Translokase-Mangel) indiziert ist. Die Vorgehensweise bei der Identifizierung relevanter Quellen sowie Publikationen kann Abschnitt 3.2.6 entnommen werden.

Harnstoffzyklus

Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Störung der Stickstoffausscheidung einhergehen und in der Folge zu einer Hyperammonämie führen können. [Mayatepek 2014] Der vollständige Harnstoffzyklus findet in den periportalen Hepatozyten statt und erfordert für die Normalfunktion sechs katalytische Enzyme (Abbildung 1). [Häberle 2013, Häussinger 1990] Von diesen sechs Enzymen sind N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS), Carbamoylphosphat-Synthetase-I (CPS-1) und Ornithin-Transcarbamylase (OTC) intramitochondriale Enzyme, wohingegen Argininosuccinat-Synthetase (ASS) und Argininosuccinat-Lyase (ASL) zytosolische Enzyme sind. Bei der Nahrungsaufnahme werden Stickstoffe über Eiweiße aufgenommen und vom Dickdarm über die Pfortader zur Leber transportiert. [Schmitz 2004] Das für den menschlichen Organismus giftige Ammoniak, eine chemische Verbindung von Stickstoff und Wasserstoff, wird im Harnstoffzyklus über eine Reihe von Stoffwechselprozessen zu unschädlichem Harnstoff umgewandelt, der anschließend über die Nieren im Urin ausgeschieden wird. [Guha 2013, Müller-Marbach 2011]

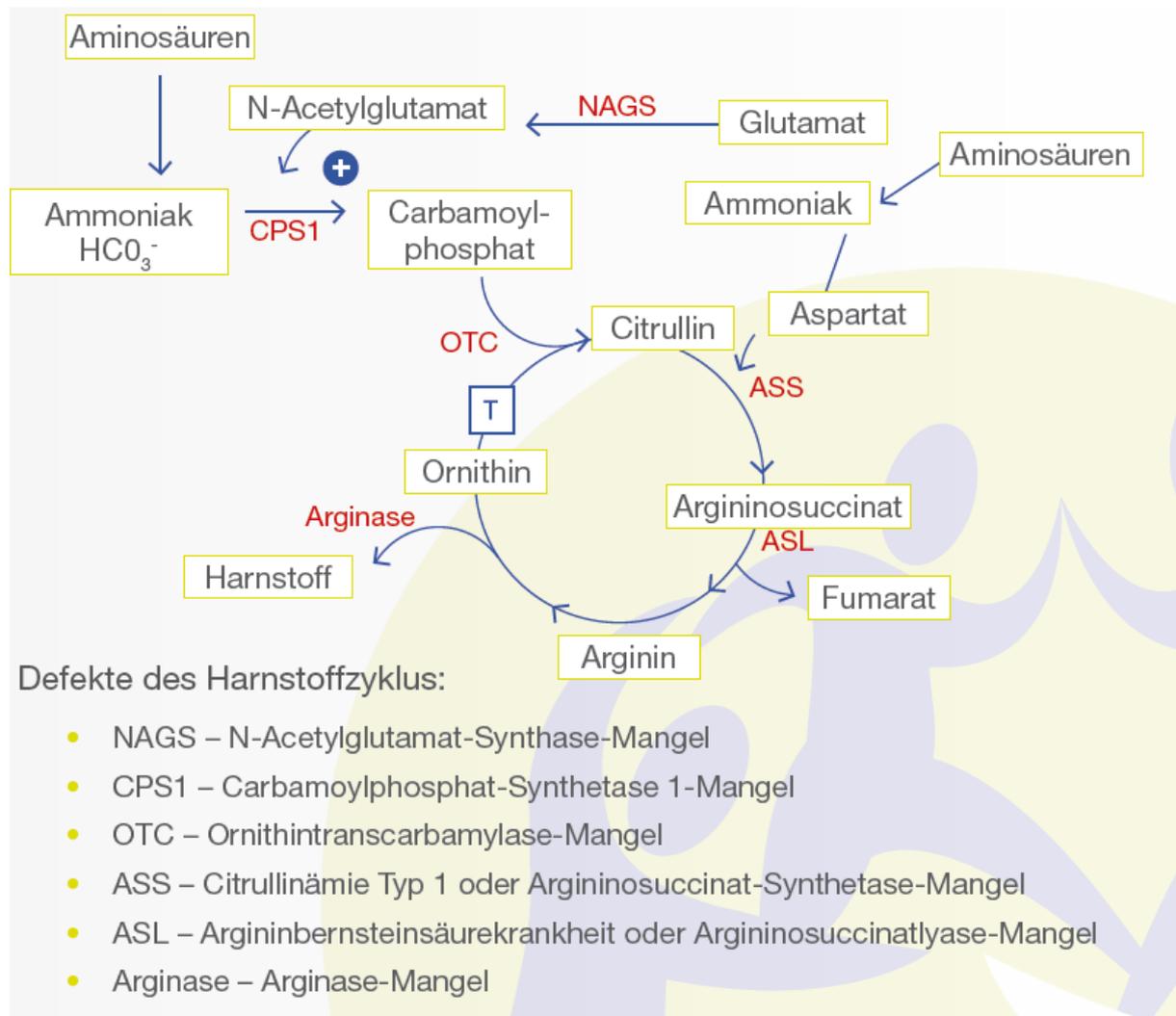


Abbildung 1: Defekte des Harnstoffzyklus; entnommen aus [Gick 2011]

Trotz der genetischen Unterschiede teilen alle Harnstoffzyklusdefekte wichtige Eigenschaften und werden daher typischerweise als Gruppe betrachtet. [European Medicines Agency (EMA) 2015c]

Ammoniakwerte

Mit Ausnahme der Hyperargininämie (Arginase-1-Mangel) sind alle Subtypen durch lebensbedrohliche Ammoniakkonzentrationen gekennzeichnet. [Mönch 2010]

Klinisch manifestiert sich ein Harnstoffzyklusdefekt in einer Neurotoxizität durch den krankhaft erhöhten Ammoniakgehalt im Blut (Hyperammonämie; > 150 µmol/l bei Neugeborenen und > 100 µmol/l jenseits des Neugeborenenalters; Notfallbehandlung bei > 200 µmol/l) [Mayatepek 2014, Mönch 2010], der unbehandelt zu Enzephalopathien,

Entwicklungsstörungen, Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund von Gehirnödemem führen kann. [Cohn 2004, Rügger 2014, Summar 2001a]

Ammoniak ist in der Lage, leicht die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. [Gropman 2007] Es wird im Gehirn durch die in den Astrozyten stark exprimierte Glutamin-Synthetase zu Glutamin metabolisiert. Durch die zunehmende Glutamin-Konzentration kommt es zu einer Schwellung von Astrozyten und damit in der Folge zur Ausbildung eines Hirnödems. Es bilden sich aufgrund der Astrozytenschwellung und Ammoniak reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNOS; für den Organismus schädliche Formen von Stickstoff und Sauerstoff, wie z. B. Radikale, H_2O_2). Es kommt zu einer Störung der zellulären Funktionen der Astrozyten und Neuronen durch posttranslationale Nukleinsäure-(RNA-Oxidation) und Proteinmodifikationen (Tyrosinnitrierung) sowie einer veränderten Neurotransmitterfreisetzung. Aus diesen molekularen Veränderungen resultieren Störungen sowohl der kognitiven als auch der motorischen Fähigkeiten. [Müller-Marbach 2011] Sowohl akute schwere Hyperammonämien (Ammoniakspiegel $> 1.000 \mu\text{mol/l}$) als auch chronische Hyperammonämien mäßigen Grades (eine nicht standardisierte Bezeichnung für Ammoniakwerte bis zu $200 \mu\text{mol/l}$) sind lebensbedrohliche Zustände und führen zu schweren irreparablen Schäden am zentralen Nervensystem. [Häberle 2011a, Schwarz 2005]

Die Ammoniak-Plasmakonzentration spielt dabei eine entscheidende Rolle. So können bei enzephalopathischen Patienten typischerweise Ammoniaklevel oberhalb von $200 \mu\text{mol/l}$ sowie oftmals auch über $500\text{--}1.000 \mu\text{mol/l}$ beobachtet werden. Während eines neonatalen hyperammonämischen Komats liegt der Ammoniak-Plasmaspiegel normalerweise in einem Bereich von $500\text{--}2.000 \mu\text{mol/l}$. [Batshaw 1984] Dabei variiert die Konzentration, ab welcher der Patient symptomatisch auffällig wird, individuell. Sie liegt jedoch in der Regel oberhalb von $100 \mu\text{mol/l}$, beträgt bei Auftreten eines Phase-2-Komas zwischen $200\text{--}400 \mu\text{mol/l}$, und in einem Phase-3- bzw. Phase-4-Koma über $500 \mu\text{mol/l}$. In der Praxis können, abweichend von diesen Angaben, jedoch deutlich größere Spannweiten an Ammoniakspiegeln erreicht werden. [Lichter-Konecki 1993] Die in Publikationen verwendeten Begrifflichkeiten zur Differenzierung einzelner Stadien der Hyperammonämie sind nicht trennscharf voneinander abzugrenzen. Die folgende Tabelle 3-1 beinhaltet eine Übersicht der in der wissenschaftlichen Literatur berichteten bzw. verwendeten Richtwerte, da die Toleranzgrenze für die Ammoniakkonzentration im Blut patientenindividuell variieren kann.

Tabelle 3-1: Schwellenwerte der Ammoniakplasmakonzentration im Behandlungsverlauf

Ammoniakwert (in $\mu\text{mol/l}$)	Beschreibung	Quelle
10–35	normal	[Lee 2010b, Summar 2001b]
≤ 40	normal	[Auron 2011, Walker 2009]
> 80	erhöht („anormal“)	[Auron 2011]
> 100	jenseits des Neugeborenenalters: abklärungsbedürftige Hyperammonämie	[Mayatepek 2014]
> 150	bei Neugeborenen: abklärungsbedürftige Hyperammonämie	[Mayatepek 2014]
≤ 200	chronische Hyperammonämie mäßigen Grades	[Häberle 2011a]
> 200	Notfallbehandlung	[Mayatepek 2014]
200–250	Phase-II-Koma (Aggressivität und Apathie)	[Batshaw 1984, Lichter-Konecki 1993]
> 250	hyperammonämisches Koma	[Batshaw 2001]
> 300	Phase-III-Koma (Reaktion nur auf schmerzhafte Stimuli)	[Batshaw 1984]
> 400	Hämodialyse erforderlich	[Mayatepek 2014, Mönch 2010]
> 500	Phase-4-Koma (Koma, Gehirnschädigung, Reaktion nur auf schmerzhafte Stimuli)	[Batshaw 1984, Lichter-Konecki 1993]

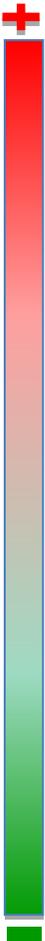
Wie die zusammenfassende Darstellung zeigt, existiert in der Fachliteratur für den Begriff einer „Hyperammonämie“ kein abschließender Konsens zu den Ammoniakspiegeln. Aus zahlreichen Publikationen wird ersichtlich, dass der Begriff per se lediglich die Menge an Ammoniak im Blut beschreibt, jedoch noch nichts über eine eventuell vorliegende oder nicht vorliegende Symptomatik aussagt. Als Abgrenzungskriterium für eine hyperammonämische Krise ist eine Hyperammonämie über $100 \mu\text{mol/l}$ zu nennen, die zu Bewusstseinsstörungen führt. Das heißt, hier ist von einem sogenannten „*Decision Limit*“ auszugehen: bei Erwachsenen muss ab $100 \mu\text{mol/l}$ gemäß der S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten eine Entscheidung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. [Häberle 2012]

Subtypen

Die Ursachen für Harnstoffzyklusdefekte sind das Fehlen bzw. ein Defekt an einem der sechs dort beteiligten zytosomal bzw. intramitochondrial gelegenen Enzyme (enzymatischer Block im Harnstoffzyklus) oder an einem von zwei mitochondrialen Transportern (Mangel an mitochondrialem Ornithin (HHH-Syndrom) bzw. Aspartat (Citrullinämie Typ 2)), die für die Ammoniakausscheidung aus dem menschlichen Körper erforderlich sind. [Summar 2001b] Analog hierzu lassen sich acht Subtypen der Erkrankung unterscheiden, die, abhängig vom jeweils betroffenen Enzym sowie dem Ausmaß des Enzymdefekts, in ihrem Schweregrad variieren (Tabelle 3-2). Mit Ausnahme der am häufigsten auftretenden Harnstoffwechselstörung in Form des Ornithin-Transcarbamylase-Mangels (~ 55 % aller Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten), welcher einen X-chromosomalen Erbgang aufweist, sind alle anderen Formen autosomal-rezessiv vererbbar. [Bodamer 2009] Das klinische Erkrankungsbild ist umso schwerer, je proximaler das betroffene Enzym liegt (Tabelle 3-2). [Müller-Marbach 2011] Schwere Erkrankungsverläufe können somit insbesondere bei CPS-1-, OTC- sowie ASS-Defekten erwartet werden, da hier die ersten drei Schritte im Harnstoffzyklus betroffen sind.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-2: Harnstoffzyklusdefekt – Subtypen [Ah Mew 2013, European Medicines Agency (EMA) 2015c, Häberle 2013, Mayatepek 2014, Müller-Marbach 2011, Quinonez 1993, Regier 2013, Summar 2008, Tuchman 2008]

Subtyp	Häufigkeit	Defektes Enzym	Proximal vs. Distal*	Behandlung	Erstmanifestation	Charakteristika	
Zytosolische Enzymdefekte							
N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel (autosomal-rezessiv)	sehr selten	N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)	 PROXIMAL	proteinarme Ernährung, essentielle Aminosäuren, Medikamente (Carbaglu®; NaPBA kaum verwendet)	neonatal oder spätmanifest	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamin im Plasma erhöht, Orotsäure im Urin normal • häufig Symptome einer Hyperammonämie • sehr selten, meist schwerer Verlauf • Ausfall der NAGS-Aktivität durch Enzymbestimmung oder DNA-Analyse ermittelbar 	
Carbamoylphosphat-Synthetase-I-Mangel (autosomal-rezessiv)	< 5 %	Carbamoylphosphat-Synthetase-I (CPS-1)	PROXIMAL	höhere Ammoniak- und Glutaminwerte / schwerer Verlauf (neuro-kognitive Dysfunktion)	proteinarme Ernährung, Gabe von Citrullin und Arginin, häufig Medikamente (NaPBA, Natriumbenzoat (NaBZ))	neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamin im Plasma erhöht, Orotsäure im Urin normal • häufig Symptome einer Hyperammonämie • niedrige bis fehlende Citrullin-Level im Plasma-Aminosäurenprofil
Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (X-chromosomal)	55 %	Ornithin-Transcarbamylase (OTC)	PROXIMAL	proteinarme Ernährung supplementiert mit essentiellen Aminosäuren, häufig Medikamente (NaPBA, NaBZ)	neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamin im Plasma erhöht, Orotsäure im Urin erhöht • häufig Symptome einer Hyperammonämie • Patienten sind meist weibliche Überlebende (hemizygot); diese weisen abhängig vom Muster der X-Inaktivierung in der Leber passagere Hyperammonämien und nur gelegentlich schwere Stoffwechsellengstörungen auf • Ausfall der OTC-Aktivität durch Enzymbestimmung ermittelbar 	
Citrullinämie Typ I (autosomal-rezessiv)	10–15 %	Argininosuccinat-Synthetase (ASS)	PROXIMAL	proteinarme Ernährung, essentielle Aminosäuren, häufig Medikamente (NaPBA, NaBZ)	neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • stark erhöhte Citrullin-Werte im Blut und Ausscheidung an hohen Mengen von Citrullin und Orotsäure im Urin • häufig Symptome einer Hyperammonämie und stark erhöhter intrakranieller Druck • Hyperammonämien und neurologische Befunde bei Auftreten im Erwachsenenalter weniger auffällig ausgeprägt 	
Argininbernsteinsäurekrankheit, Argininosuccinatazidurie (autosomal-rezessiv)	10–15 %	Argininosuccinat-Lyase (ASL)	PROXIMAL	proteinarme Ernährung, Gabe von Arginin, manchmal Medikamente (NaPBA, NaBZ)	neonatal oder spätmanifest	<ul style="list-style-type: none"> • Argininosuccinat in Plasma und Urin vorhanden, Orotsäure im Urin erhöht • häufig Symptome einer Hyperammonämie und Argininmangel • brüchiges Haar (Trichorrhexis nodosa) • manchmal einhergehend mit Einschränkung der Leberfunktion 	
Arginase-Mangel, Hyperargininämie (autosomal-rezessiv)	< 5 %	Arginase (ARG)	 DISTAL	proteinarme Ernährung, essentielle Aminosäuren, manchmal NaPBA	schleichend oder spätmanifest	<ul style="list-style-type: none"> • Arginin im Plasma erhöht • milde Hyperammonämie • neurologische Symptome führend • Auffälligkeiten im Gangbild sowie spastische Lähmungen ab einem Alter von 2 Jahren • Verlust der Muskelkontrolle • langsame Progression 	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Subtyp	Häufigkeit	Defektes Enzym	Proximal vs. Distal*	Behandlung	Erstmanifestation	Charakteristika
Mitochondriale Transportdefekte						
HHH-Syndrom – Hyperammonämie, Hyperornithinämie, Homocitrullinurie (autosomal-rezessiv)	< 5 %	mitochondrialer Ornithin-Transporter (ORNT1)		Eiweißarme Ernährung, essentielle Aminosäuren, manchmal Medikamente (NaPBA, NaBZ)	spätmanifest	<ul style="list-style-type: none"> • Homocitrullin im Urin erhöht • Hyperammonämie (weniger häufig und schwerwiegend als bei anderen Subtypen) und Homocitrullinämie • Neugeborene ebenfalls von hyperammonämischen Stoffwechsellage bereits kurz nach der Geburt betroffen
Citrin-Defizienz Citrullinämie Typ 2 (autosomal-rezessiv)	– 2	< 5 % mitochondrialer Aspartat-Glutamat-Transporter (AGC)		Eiweißreiche und Lipid-Diät essentielle Aminosäuren, NaPBA	spätmanifest, möglicherweise neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Citrullin im Plasma erhöht • mögliches Auftreten in der neonatalen Phase oder bei Säuglingen/Kleinkindern mit cholestatischer Lebererkrankung (meist ohne Hyperammonämie), Citrullinämie und Hyperammonämie • bei erwachsenen Patienten bestehen ein chronisches Hirnödem sowie neurologische Symptome wie Verwirrtheit oder gestörtes Bewusstsein
<small>AGC, Aspartat/Glutamat carrier; NaBZ, Natriumbenzoat; NaPBA, Natriumphenylbutyrat. *Der proximale Zyklus (NAGS, CPS-1, OTC) findet auch im Verdauungstrakt statt, wohingegen der distale Zyklus (ASS, ASL, ARG) in den Nieren stattfindet.</small>						

Klinisches Bild

Das klinische Bild zeigt Parallelen zu einer (sub-)akuten Intoxikation, die sich häufig bereits in der neonatalen Periode in Form sepsisähnlicher Zustände bzw. subakut intermittierend auch bis ins Erwachsenenalter hinein manifestieren kann. Es kommt zu einer Anhäufung von toxischen Metaboliten vor dem jeweiligen Stoffwechselblock.

Die ersten Symptome können in jedem Lebensalter auftreten (beschrieben sind Fälle bis zur achten Lebensdekade), jedoch sinkt die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Stoffwechselentgleisung mit zunehmendem Lebensalter. [Müller-Marbach 2011] Auslöser dafür können sowohl katabole Zustände (z. B. Hungerphasen, Infekte, Operationen) sowie ein starker Anstieg des durch die Nahrung aufgenommenen Eiweißes sein. Die häufigsten identifizierbaren Gründe für eine hyperammonämische Krise sind Infektionen (33 %) und Diäten (einschließlich fehlender Adhärenz mit verordneten Diäten und Protein- und Kalorieninsuffizienz; 11 %). [McGuire 2013] Ab dem jungen Erwachsenenalter ist eine erstmalige Entgleisung sehr unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen [Bodamer 2009], da auch atypische Verlaufsformen berichtet werden. [Rüegger 2014] Erkrankungen bei Patienten, bei denen die ersten Symptome außerhalb der Neugeborenenphase („*early onset*“) auftreten, werden als spätmanifeste („*late onset*“) Harnstoffzyklusdefekte bezeichnet. [Häberle 2014]

„*Early-Onset*“-Form

Eine akute neonatale Stoffwechselentgleisung (≤ 28 Tage Lebensalter; „frühmanifest“ („*early onset*“ oder „*neonatal onset*“)) tritt bereits in der ersten Lebenswoche nach Beginn der Ernährung auf (da das Ammoniak nur vermindert oder überhaupt nicht abgebaut wird) und manifestiert sich häufig unter dem klinischen Bild einer systemischen Intoxikation. Diese kann Symptome wie bei einem Multiorganversagen oder einer schweren Enzephalopathie zeigen, z. B. mit zerebralen Anfällen und hyperammonämischem Koma. [Mayatepek 2014] Diese Verlaufsform umfasst je nach Studie ca. 30–50 % der diagnostizierten Patienten (Tabelle 3-3) [Leonis 2006, Summar 2008] und ist durch einen vollständigen Enzymdefekt gekennzeichnet.

Tabelle 3-3: Häufigkeit neonataler Krisen (Synopsis internationaler Studien) (Darstellung gemäß [Kölker 2015b]; Supplementary Table 7b [Kölker 2015a])

	[Kölker 2015b]		[Nassogne 2005]		[Summar 2008]		[Kido 2012]	
	EU		Frankreich		USA		Japan	
	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise
	n	n (%)						
NAGS	4	3 (75)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
CPS-1	14	11 (79)	14	13 (93)	36	10 (28)	22	19 (86)
OTC (gesamt)	110	23 (21)	150	68 (45)	142	35 (25)	108	28 (26)
OTC (m)	57	19 (33)	112	66 (59)	69	32 (46)	51	21 (41)
OTC (w)	53	4 (8)	38	2 (5)	73	3 (4)	57	7 (12)
ASS	41	33 (80)	33	26 (79)	70	26 (37)	28	21 (75)
ASL	23	18 (78)	20	14 (70)	7	5 (71)	9	8 (89)
ARG1	4	1 (25)	0	n. b.	2	1 (50)	1	1 (100)
HHH	5	2 (40)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Gesamt	201	91 (45)	217	121 (56)	257	77 (30)	168	77 (46)

Legende: n. b. = nicht berechenbar.

Die betroffenen Kinder entwickeln typischerweise 24–72 Stunden nach der Geburt ein klinisches Bild, das durch Nahrungsverweigerung, Lethargie, Apathie, Atmungsstörungen, zerebrale Krampfanfälle, rezidivierendes Erbrechen, Trinkschwäche sowie Veränderungen des Muskeltonus gekennzeichnet ist und rasch in eine progrediente hyperammonämische Enzephalopathie resultiert. [Bodamer 2009, Mayatepek 2014] Viele Patienten leiden auch an zerebralen Lähmungen, Epilepsie sowie neurodegenerativen Veränderungen. [Regier 2013]

Unbehandelt führt ein Fortschreiten der Erkrankung zu Tremor, Krampfanfällen, Koma, ansteigendem intrakraniell Druck und/oder zum Tod. [Summar 2001b] So beträgt die Gesamtsterblichkeit in der Patientengruppe mit frühem Krankheitsbeginn bis zu 50 %. [Regier 2013] Auch kann es zu einer erhöhten Kindersterblichkeit, insbesondere bei männlichen Nachkommen, kommen, welche hemizygot für den X-chromosomal vererbten OTC-Mangel sind. [Brusilow 2001, Schwarz 2005, Summar 2005] Die Hälfte der Jungen – aber nur 7 % der Mädchen – zeigt eine klinische Manifestation innerhalb der ersten 28 Tage, wobei nur 50 % überleben. Am Ende des ersten Lebensjahres zeigt knapp ein Viertel (23 %) der Jungen eine normale Entwicklung, wohingegen 60 % retardiert und 17 % gemäß einer meta-analytischen Auswertung verstorben waren. [Burgard 2015] Bei heterozygoten Mädchen ist der Verlauf deutlich milder, da diese das Säuglingsalter in der Regel komplikationsfrei überstehen und erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter durch

Kopfschmerzen, Konzentrationsdefizite, epileptische sowie psychiatrische Symptome auffällig werden. [Das 2004] Detaillierte Daten hierzu finden sich in der Literatur jedoch nicht. Etwa 80 % der neonatalen Patienten leiden an schwerwiegenden Symptomen, einschließlich differierender (teils erheblicher) mentaler Schädigungen. [Krivitzky 2009] Bis zu 55 % weisen schwache kognitive Fähigkeiten auf. [Ah Mew 2013]

Hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigungen muss zwischen den Effekten eines Ammoniak-Höchstwertes im Rahmen einer hyperammonämischen Krise und einer chronischen Erhöhung der Ammoniakplasmakonzentration im Rahmen der Langzeittherapie unterschieden werden. Die aus neonatalen Hyperammonämien resultierenden kognitiven Beeinträchtigungen sind in der Literatur umfassend beschrieben worden. [Gropman 2004, Msall 1988, Nicolaidis 2002] Eine Studie mit Kindern, die aus einer neonatalen Hyperammonämie gerettet werden konnten, zeigte ein signifikantes Risiko für eine mentale Behinderung sowie Entwicklungsstörungen, die mit einer verminderten Intelligenz (Intelligenzquotient von 43) einhergehen können. [Msall 1984]

Eine normale Intelligenzentwicklung ist – in Abhängigkeit von der jeweiligen Dauer eines hyperammonämischen Komas – jedoch durchaus möglich. [Batshaw 1982, Msall 1984, Msall 1988, Nagata 1991a] Auch Funktionsbeeinträchtigungen, welche am zentralen Nervensystem durch erhöhte Ammoniakkonzentrationen entstehen können, sind häufig reversibel, wenn diese einen Grenzwert von 200–400 mg/dl nicht überschreiten. [Gropman 2007] Ebenso kann es durch konstant erhöhte Ammoniakspiegel (chronische Hyperammonämie) auch langfristig zu Lernschwierigkeiten sowie intellektuellen Defiziten der Betroffenen kommen. [Batshaw 1984, Batshaw 1980] Daraus ergibt sich ein erhöhter Unterstützungsbedarf zur Optimierung des intellektuellen Outcomes dieser Patienten. [Lichter-Konecki 1993]

Bei Kindern mit einem vollständigen UCD-Enzymdefekt (mit Ausnahme der Arginase-1-Mangels) manifestiert sich die Krankheit häufig bereits im Neugeborenenalter in Form eines hyperammonämischen Komas. Trotz intensivmedizinischer Behandlung mittels Hämodialyse betrug die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Neugeborenen in einer retrospektiven Untersuchung aus dem Zeitraum 1976 bis 1996 nur etwa 50 %. [Maestri 1999] Studien aus den 1980er Jahren zeigten, dass praktisch alle Überlebenden auch Entwicklungsstörungen aufwiesen, die mit der Anzahl, dem Schweregrad sowie der Dauer von hyperammonämischen Krisen korrelierten. [Msall 1984, Msall 1988] Diese schlechte Prognose veranlasste sogar einige Stoffwechselfachleute dazu, eine Empfehlung abzugeben, die Krankheit bei einer frühen Manifestation nicht zu behandeln. [Batshaw 2014] Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Sterblichkeitsrate aufgrund eines neonatalen hyperammonämischen Komas niedriger als angenommen ist und dass die kognitiven Outcomes – obwohl immer noch beunruhigend – sich verbessern. [Krivitzky 2009]

Bei erkrankten Kindern war das kognitive Outcome ebenfalls zwischen früh- und spätmanifesten Erkrankungen unterschiedlich, wobei sich zeigte, dass eine frühe Manifestation mit schwerwiegenderen Defiziten einherging. Auch gab es Unterschiede zwischen den einzelnen Enzymdefekten, wobei ASS-Patienten besonders häufig von schweren Defiziten betroffen waren. In der Altersgruppe von 3–16 Jahren hatten 50 % der

frühmanifesten Gruppe einen *Full Scale IQ* (FSIQ) im Bereich der geistigen Behinderung. Im Gegensatz dazu waren nur 25 % in der spätmanifesten Gruppe von einer geistigen Behinderung betroffen, wovon jedoch nur 4 % eine schwere Ausprägungsform aufwiesen (vgl. Abbildung 2). [Seminara 2010]

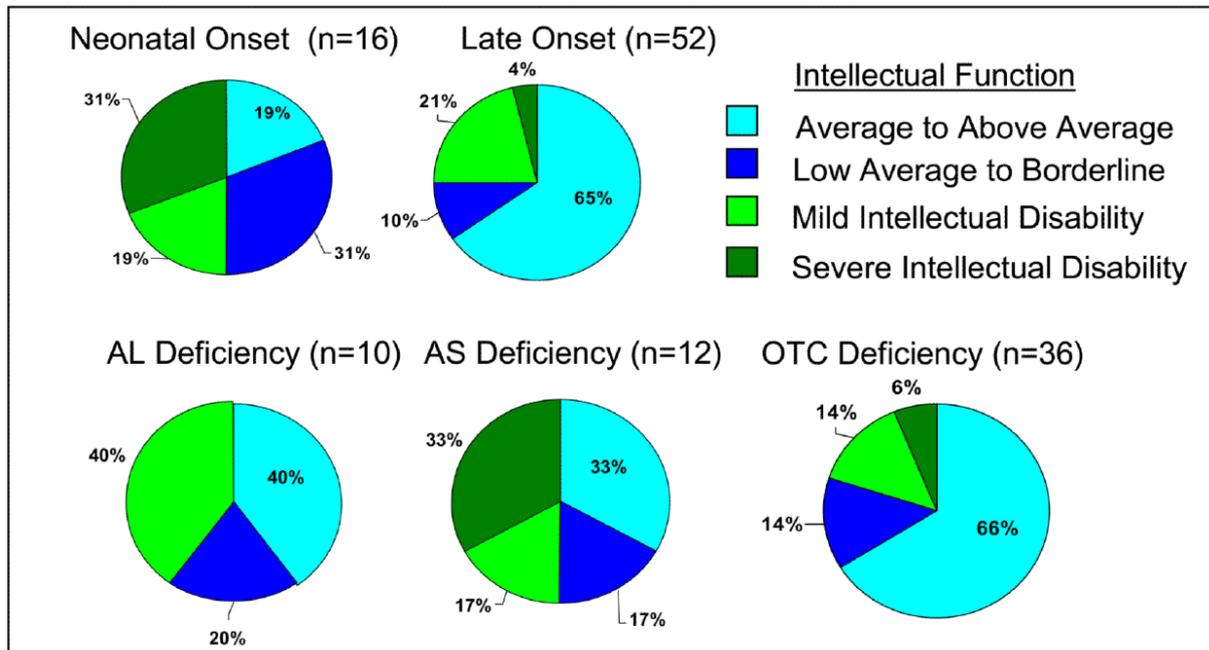


Abbildung 2: Kognitive Fähigkeiten bei Kindern von 3–16 Jahren (Vergleich von früh- und spätmanifesten Formen, sowie nach ausgewählten Enzymdefekten); entnommen aus [Seminara 2010]

„Late-Onset“-Form

Im Gegensatz zur neonatalen Entstehungsform („frühmanifest“) manifestiert sich bei etwa 40 % der diagnostizierten Patienten die Erkrankung erst zu einem späteren Zeitpunkt zwischen dem Säuglings- und dem Erwachsenenalter („spätmanifest“ („late onset“); > 28 Tage Lebensalter), häufig jedoch während des ersten Lebensjahres. [Leonis 2006, Schwarz 2005] Jedoch werden auch Fälle berichtet, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftrat. [Gardeitchik 2012] Insbesondere bei Frauen mit OTC-Mangel treten die Symptome meistens erst in späterem Alter auf. Auslöser sind insbesondere postpartaler Stress, parenterale Ernährung mit hoher Proteinzufuhr, gastrointestinale Blutungen, Verabreichung von Valproinsäure, Infektionen, sowie postoperativer Stress. [Machado 2014] Diese Patienten verfügen noch über eine Restenzymaktivität. Das klinische Bild ist durch eine zeitweise bzw. chronische Hyperammonämie gekennzeichnet, bei der sowohl akute als auch chronische Symptome unter besonderer Beeinträchtigung des gastrointestinalen als auch des neurologischen Systems (inklusive Verhaltensstörungen und psychischer Erkrankungen) auftreten können. [Lichter-Konecki 1993, Summar 2005]

Hinsichtlich der Erkrankungsschwere bleibt festzuhalten, dass bei den spätmanifesten Formen der Verlauf oftmals weniger schwerwiegend ist, jedoch nachhaltig Defizite in den neurologischen, kognitiven und motorischen Fähigkeiten bestehen. Nach einer Stoffwechsellentgleisung kann der Verlauf aber ebenso dramatisch wie bei den schweren frühmanifesten Formen sein. [Mönch 2010] Mehr als 30 % der Patienten, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftritt, leiden an einer geistigen Behinderung [Krivitzky 2009], wobei die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende kognitive Beeinträchtigungen nur mit 4 % angegeben wird. [Regier 2013]

Bei Patienten mit einem partiellen Enzymdefekt kann sich eine Hyperammonämie in jedem Lebensalter manifestieren und ist mit einem signifikanten Risiko für Entwicklungsstörungen assoziiert. Auch asymptomatische heterozygote OTC-Patienten, die größte Gruppe an Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten, weisen Defizite in den exekutiven Funktionen sowie ein erhöhtes Risiko für Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite auf. Diese Patientengruppe eignet sich am besten, um die langfristigen Auswirkungen eines moderat erhöhten Ammoniakspiegels ohne sekundäre schwerwiegende Ereignisse zu untersuchen, da dort trotz einer breiten Symptomatik die neurologischen Funktionen per se intakt sind. [Batshaw 1980, Gyato 2004]

Seminara et al. berichten neurologische Entwicklungsstörungen in Form von verzögerter Entwicklung und Lernschwierigkeiten bei 47 % bzw. 38 % der Patienten. Vergleicht man dabei erwachsene Patienten, bei denen sich die Erkrankung entweder früh oder spät manifestiert hat, so werden ebenfalls deutliche Unterschiede erkennbar. In der Gruppe der Patienten mit neonatalem Onset lag der durchschnittliche Intelligenzquotient (IQ) im Bereich einer leichten intellektuellen Behinderung (*WASI Full Scale IQ* (FSIQ) = 57±11). Im Gegensatz dazu lag der Mittelwert des IQ in der Gruppe der spätmanifesten Patienten in einem durchschnittlichen Bereich (FSIQ = 94±21). Erwachsene mit einer fehlenden Historie an hyperammonämischen Episoden (definiert als ein Ammoniakspiegel > 100 µmol/l und

behandlungsrelevanten klinischen Symptomen) zeigten insgesamt intellektuelle Fähigkeiten im durchschnittlichen Bereich (FSIQ = 100 ± 18), wohingegen diejenigen mit einer Historie von mindestens einer hyperammonämischen Episode einen grenzwertigen IQ (FSIQ = 78 ± 22) aufwiesen. [Seminara 2010]

Die Mortalität bei einem Auftreten im Erwachsenenalter beträgt 28 %. [Nassogne 2005] Patienten mit einem partiellen Enzymdefekt (10–30 % der normalen Aktivität des defekten Enzyms [Msall 1988]) können in jedem Lebensalter eine hyperammonämische Krise erleiden, die mit einer Sterblichkeitsrate von etwa 10 % sowie einem signifikanten Risiko einer anschließenden Entwicklungsstörung einhergeht. [Gropman 2004]

Eine umfassende Darstellung der organspezifischen Manifestationen von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten findet sich abschließend in Tabelle 3-4. Die darauffolgende Tabelle 3-5 zeigt noch einmal die Häufigkeit der einzelnen Symptome während der initialen hyperammonämischen Krise, stratifiziert nach „*early onset*“ und „*late onset*“. Dabei wird erkennbar, dass Bewusstseinsstörungen bei annähernd $\frac{3}{4}$ aller UCD-Patienten (72,5 %) das vorherrschende Symptom sind, gefolgt von Erbrechen (45,5 %) sowie muskulärer Hypotonie (35,5 %).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-4: Synoptische Darstellung der organspezifischen Manifestation von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (entnommen aus [Kölker 2015c], Supplementary Table 6 [Kölker 2015d])

Subtyp	Nervensystem	Bewegungsapparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardiovaskuläres System	Verdauungssystem
NAGS	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • Ataxie • Dystonie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensstörung • Konfusion 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • Erbrechen und Ernährungsprobleme • freiwillige proteinarme Diät
CPS1	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • Migräne-ähnliche Kopfschmerzen • Ataxie • undeutliche Sprache • metabolischer Schlaganfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung • Lernschwierigkeiten • Hyperaktivität • Aggressivität • Stimmungsschwankungen 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominalschmerzen • Erbrechen • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät
OTC (m)	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild • Koma • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie • Ataxie • Dysarthrie • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • geistige und entwicklungsbezogene Retardierung • Reizbarkeit • Verhaltensauffälligkeiten (selbstverletzendes Verhalten, Rastlosigkeit, Hyperaktivität) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesichtsfeldausfall und verschwommene oder verlorene Sehkraft • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen • Hepatomegalie • akutes Leberversagen oder chronische Leberfunktionsstörung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardio- vaskuläres System	Verdauungssystem
OTC (w)	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargie • Reizbarkeit • subkortikale Läsionen • Ataxie • akute Hemiparese • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie • feinmotorische Defizite • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Entwicklung • nonverbale Lernschwäche • Verhaltensauffälligkeiten • Schwangerschafts bedingte Verwirrung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • Proteinabneigung • Erbrechen • akutes Leberversagen oder chronische Leberfunktionsstörung
ASS	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • freiwillige proteinarme Diät • Abdominalschmerzen • Erbrechen • Anorexie
ASL	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild • EEG-Auffälligkeiten • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie • (intermittierende) zerebellare Ataxie • extrapyramidales Syndrom • Hypotonie • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung • Lernschwierigkeiten • Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom • Hyperaktivitätsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • anormale Leberfunktion • Fettlebererkrankung • Leberfibrose

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardio- vaskuläres System	Verdauungssystem
ARG1	<ul style="list-style-type: none"> • hauptsächlich fortgeschrittene neurologische Störungen • spastische Paraparese • Ataxie, Chorea, Tremor • Krampfanfall • zerebrale Atrophie • erworbene Mikrozephalie 	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenk- kontraktur 	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltens- auffälligkeiten • mentale Retardierung 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen und Essprobleme
HHH-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Ataxie • motorische Defizite • kortikale Atrophie • spastische Paraparese 	–	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Entwicklung • mentale Retardierung • Lernschwierig- keiten 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen • Leberfunktions- störung • Blutgerinnungs- störung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-5: Symptomatik bei UCD-Subtypen (entnommen aus [Kölker 2015b])

		Patienten pro Manifestations typ	Bewusstseinsstörung	Erbrechen	Muskuläre Hypotonie	Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild	Krampf-anfall	Hyper-exzitabilität	Körpergeruch	Andere
NAGS	FM	2	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
	SM	1	1 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100, %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
CPS-1	FM	11	7 (63,6 %)	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)	4 (36,4 %)	2 (18,2 %)	0 (0,0 %)	8 (72,7 %)
	SM	3	3 (100 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)
OTC (w)	FM	4	3 (75,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)
	SM	49	33 (67,3 %)	29 (59,2 %)	12 (24,5 %)	2 (4,1 %)	8 (16,3 %)	3 (6,1 %)	0 (0,0 %)	22 (44,9 %)
OTC (m)	FM	19	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	8 (42,1 %)	12 (63,2 %)	10 (52,6 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	8 (42,1 %)
	SM	38	31 (81,6 %)	27 (71,1 %)	11 (28,9 %)	2 (5,2 %)	9 (23,7 %)	7 (18,4 %)	1 (2,6 %)	10 (26,3 %)
ASS	FM	33	23 (69,7 %)	7 (21,2 %)	21 (63,6 %)	14 (42,4 %)	13 (39,4 %)	4 (12,1 %)	0 (0,0 %)	17 (51,5 %)
	SM	8	6 (75,0 %)	5 (62,5 %)	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	2 (25,0 %)
ASL	FM	18	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	5 (27,8 %)	4 (22,2 %)	9 (50,0 %)	3 (16,7 %)	0 (0,0 %)	9 (50,0 %)
	SM	5	4 (80,0 %)	3 (60,0 %)	3 (60,0 %)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)
ARG1	FM	1	1 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	SM	3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)
HHH	FM	2	2 (100 %)	0 (0,0 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	0 (0,0 %)	1 (50 %)
	SM	3	2 (66,7 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	2 (66,7 %)
Gesamt		200	145 (72,5 %)	91 (45,5 %)	71 (35,5 %)	46 (23,0 %)	57 (28,5 %)	26 (13,0 %)	2 (1 %)	85 (42,5 %)

Legende: FM = frühmanifest; SM = spätmanifest.

Behandlungsverlauf

Bei frühzeitiger Erkennung und konsequenter Behandlung können der Krankheitsverlauf, die Überlebensdauer sowie die Wahrscheinlichkeit einer normalen Entwicklung positiv beeinflusst werden. [Summar 2001a, Urea Cycle Disorders Conference Group 2001] Bei Auftreten einer akuten Hyperammonämie ist – neben hochkalorischer Ernährung sowie einer Unterbrechung der Proteinzufuhr – die unverzügliche Senkung des Ammoniakspiegels unter intensivmedizinischen Bedingungen mittels verschiedener Wirkstoffe zur Ammoniakentgiftung, wie z. B. Natriumphenylbutyrat oder Natriumbenzoat, unabdingbar, um lebensbedrohliche Zustände zu vermeiden. Ergänzend zur Arzneimitteltherapie kann in der intensivmedizinischen Behandlung der Hyperammonämie auch eine Hämofiltration (Ammoniakkonzentration 250–500 µmol/l) bzw. Hämodialyse (Ammoniakkonzentration > 400–500 µmol/l oder Dauer > 24 Stunden) erforderlich werden. [Machado 2014, Mönch 2010] Eine Prognose zum Krankheitsverlauf ist insbesondere abhängig von der Schwere, der Dauer und der Häufigkeit einer hyperammonämischen Krise, obgleich signifikante kognitive Beeinträchtigungen auch bereits nach einer einzelnen Episode der metabolischen Dekompensation auftreten können. [Msall 1984, Rüegger 2014] Der Höchstwert einzelner Ammoniaklevel ist dabei ein weniger geeigneter Prädiktor hinsichtlich des Outcomes als die Dauer und Häufigkeiten der Krisen. [Regier 2013]

Die (ambulante) Routineversorgung findet fast ausnahmslos in Stoffwechsellaboren bzw. Kinderkliniken (stationär bzw. ambulant) statt, da eine komplexe Differentialdiagnostik erforderlich ist. Aktuell existieren in Deutschland knapp 30 dieser Stoffwechsellabore, die größtenteils an den Universitätskliniken angesiedelt sind. [Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) 2016b] Die Patienten werden mit der ersten Entgleisung stationär aufgenommen und dort entsprechend der Therapieoptionen in den Leitlinien entgiftet. [Häberle 2012]

Erfolgt die Notfalltherapie in einer erstversorgenden Klinik, so sollte bei einer vermuteten Stoffwechsellaborentgleisung umgehend, bereits vor Sicherung der Verdachtsdiagnose, frühzeitig Kontakt zum nächstgelegenen Stoffwechsellabor aufgenommen werden, da die metabolische Diagnostik durch ein spezialisiertes Stoffwechsellabor erfolgen sollte. Nur durch den zeitnahen Beginn einer abgestuften Notfalltherapie können schwere metabolische Entgleisungen verhindert werden. [Gramer 2013]

Entsprechend der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes werden pro Jahr durchschnittlich etwa 200 stationäre Krankenhausfälle aufgrund einer Harnstoffzyklusstörung (ICD-10-Code E72.2) behandelt (Abbildung 3). [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2016]

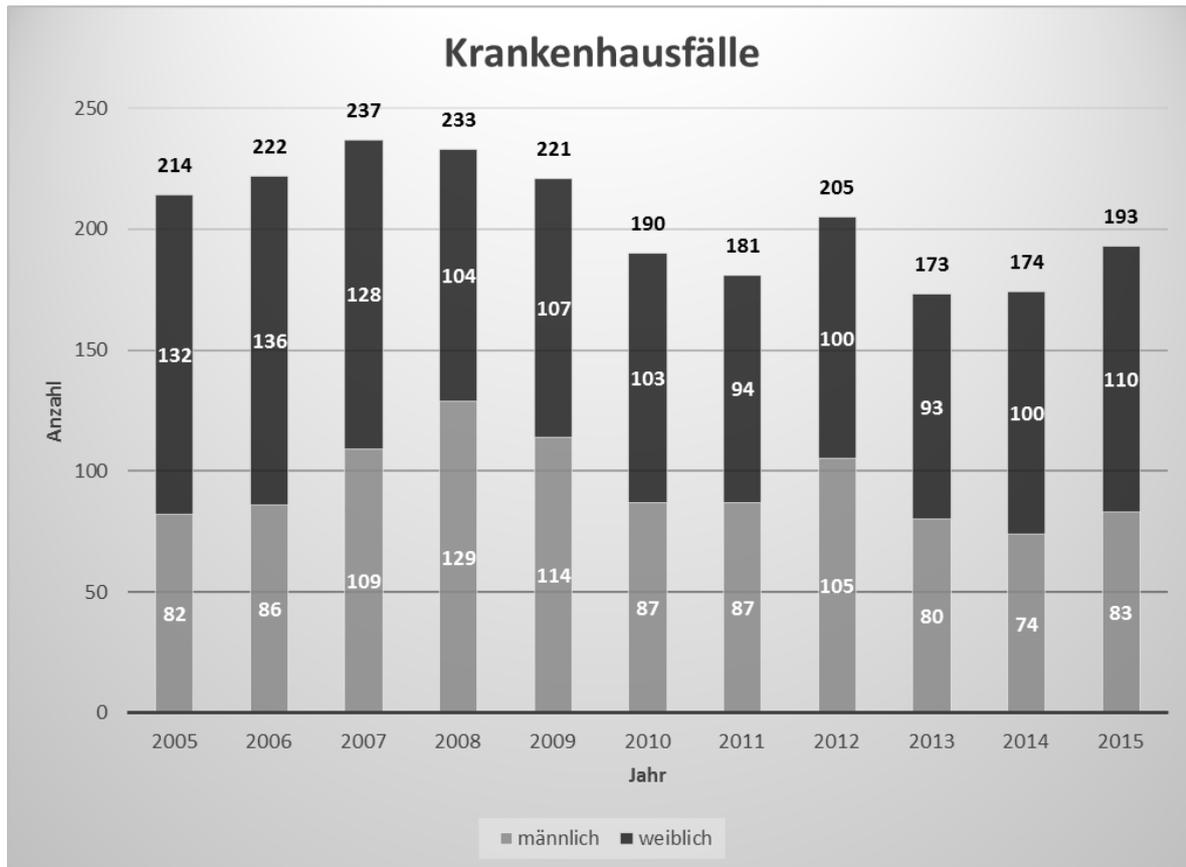


Abbildung 3: Anzahl der Hospitalisierungen (nach Geschlecht) in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusstörungen [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2016]

Die weitere Behandlung erfolgt dann in der Regel in spezialisierten Stoffwechselzentren. Erwachsene Patienten werden entweder dort oder auch bei stationären Pädiatern weiterbehandelt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bieten nur wenige Zentren eine Erwachsenen-Sprechstunde an. In der Regel erfolgt bei Kindern (aufgrund von Wachstum oder Ernährungsumstellung im Zeitverlauf) eine vierteljährliche Kontrolle, wenn zwischenzeitlich keine hyperammonämische Krise auftritt. Eine Versorgung durch niedergelassene Fachärzte findet nur in begründeten Ausnahmefällen statt. Denkbar ist eine Folgeverordnung durch einen Kinderarzt nach Absprache mit dem Krankenhauszentrum und bei konstant stabilen Ammoniakspiegeln.

Grundsätzlich besteht die Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (in einer häufig kombinierten Therapie) aus drei verschiedenen Ansätzen: [Batshaw 2014, Leonard 2006]

1. Pharmakologische Intervention mit sogenannten Stickstofffängern (Natriumbenzoat, Natriumphénylbutyrat oder Glycerolphénylbutyrat), um die dauerhafte Ammoniakbelastung zu reduzieren.
2. Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln (Aminosäuren Citrullin oder Arginin)

3. Proteinarme Diät

Neben medikamentösen Therapien zur Ammoniakentgiftung (Natriumbenzoat und Natriumphenylbutyrat) und diätischen Therapien kann auch eine Lebertransplantation, als einzige bisher existierende kurative Behandlung (mit Ausnahme des N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangels und des HHH-Syndroms), erforderlich werden. [Das 2004, Foschi 2015, Häberle 2012, Häberle 2014] Transplantationen zeigen bei den Transplantationsempfängern eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von 90 % sowie eine zufriedenstellende Lebensqualität. [Morioka 2005] Lebertransplantationen können zu einer schnellen Normalisierung der metabolischen Situation führen und erlauben es dem Patienten, sowohl die medikamentöse Therapie als auch die Proteindiät abzusetzen. Da Lebertransplantationen jedoch mit einer Reihe an Limitationen behaftet sind, können diese nicht bei allen Patienten durchgeführt werden. [Häberle 2011b]

Darüber hinaus wird gegenwärtig auch an neuen Therapieverfahren im Bereich somatischer Zelltherapeutika mittels humaner heterologer Leberzellen geforscht. Dabei werden lebende Zellen aus der Leber eines gesunden Spenders behandelt und anschließend zur langfristigen Lagerung eingefroren. Die Zellen werden mittels langsamer Injektion direkt in die Pfortader des Empfängers injiziert. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches die temporäre Kontrolle der UCD-Patienten unterstützt, bis diese eine heilende Lebertransplantation erhalten. Einem entsprechenden Präparat hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelbehörde jedoch kürzlich keine Zulassungsempfehlung ausgesprochen, da die Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus nicht ausreichend gezeigt werden konnte. [European Medicines Agency (EMA) 2015a]

Der therapeutische Bedarf unter Berücksichtigung der vorhandenen Therapieoptionen wird im folgenden Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die insgesamt acht unterschiedlichen bekannten Subtypen an Harnstoffzyklusstörungen (inkl. der zwei mitochondrialen Transporterdefekte) erfordern ein nuancenreiches sowie auf den individuellen Patienten abgestimmtes Behandlungsspektrum. Dabei ist deutlich zwischen der Dauertherapie und der akuten Notfallsituation zu unterscheiden. [Müller-Marbach 2011]

Harnstoffzyklusdefekte sind bei einem Auftreten einer hyperammonämischen Krise, die stets eine Notfallsituation darstellt und einer intensivmedizinischen Behandlung (z. B. Hämodialyse) bedarf, mit schwerwiegenden Folgen bzw. in unbehandeltem Fall auch mit tödlichem Ausgang assoziiert.

Im Rahmen der Dauertherapie stehen unterschiedliche Behandlungsansätze zur Verfügung. Das Ziel des therapeutischen Vorgehens ist es dabei, eine adäquate Ernährungsweise sicherzustellen sowie biochemische Unregelmäßigkeiten (im Sinne eines Auftretens einer Hyperammonämie) soweit als möglich auszugleichen.

Grundsätzlich müssen alle betroffenen Patienten strikt auf ihre Ernährung achten, sowie lebenslang eine strenge proteinarme Diät einhalten. Dies beinhaltet die Einstellung bzw. Reduktion der Protein- und/oder Stickstoffzufuhr sowie die parenterale Kalorienzufuhr.

Ergänzend hierzu kann die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln (Aminosäuren Citrullin oder Arginin) erforderlich werden.

Sind die Enzymdefekte mit den beiden zuvor genannten Interventionen nicht therapierbar, so wird eine medikamentöse Behandlung erforderlich, um die dauerhafte Ammoniakbelastung nachhaltig zu reduzieren. Ziel einer Langzeitbehandlung ist die unbedingte Vermeidung von hyperammonämischen Krisen mit oftmals letalem Ausgang bzw. schwerwiegenden lebenslangen neurologischen Funktionsstörungen mit einhergehender geistiger Behinderung.

Die Behandlungsoptionen bestehen aus wenigen medikamentösen Komponenten (Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat und Carglumsäure). Zusätzlich können Antiemetika (z. B. Ondansetron, Granisetron, Palonosetron oder Dolasetron) verordnet werden, um die häufig auftretende Übelkeit zu reduzieren. Eine kurative Therapie kann mit den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten – mit Ausnahme der Leber(zell)transplantation – nicht erreicht werden. [Morioka 2005] Diese chirurgische Intervention ist aber nicht bei jedem Patienten möglich. So werden im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet durchschnittlich nur acht Transplantationen pro Jahr in Deutschland vorgenommen. [Eurotransplant 2016] Gemäß den

Ergebnissen aus internationalen Studien beträgt das 5-Jahres-Überleben bei den Transplantat-Empfängern in etwa 90 %. [Morioka 2005]

Trotz der vorhandenen Therapieoptionen liegt die Mortalität je nach Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung zwischen 25–50 %. [Batshaw 2014, Häberle 2012, Nassogne 2005] Zwischen 4–55% der Patienten weisen erkennbare (z. T. auch schwerwiegende) kognitive Behinderungen auf [Ah Mew 2013, Krivitzky 2009, Regier 2013, Seminara 2010]. Die Gründe dafür liegen unter anderem in den Limitationen der verschiedenen Therapieansätze. [Häberle 2014]

Erfolgt keine zeitnahe Behandlung nach der Erstmanifestation der Erkrankung, können schwerwiegende Symptome und Folgeschäden assoziiert sein. Eine Heilung kann bei Harnstoffzyklusstörung in den meisten Fällen – mit Ausnahme mittels der für Lebertransplantationen sensiblen Subtypen – nicht erreicht werden. Es handelt sich somit vielmehr um eine chronische Behandlungssituation, die lebensbedrohliche sowie tödliche Zustände erreichen bzw. lebenslange geistige Behinderung zur Folge haben kann.

Zur Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten stehen, wie oben beschrieben, unterschiedliche Therapieansätze zur Verfügung. Trotz der vorhandenen therapeutischen Optionen besteht weiterhin ein signifikanter therapeutischer Bedarf und auch bei scheinbar gut eingestellten Patienten treten eine suboptimale Kontrolle der Ammoniakwerte, subklinische neurokognitive Dysfunktionen und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität auf.

So kommt es in vielen Fällen zu einem sukzessiven Voranschreiten der Erkrankung, da keine optimale Adhärenz eingehalten wird. Die Gründe dafür liegen nur partiell im Kooperationswillen des Patienten. [Müller-Marbach 2011]

Darüber hinaus die konsequente Einhaltung einer den ärztlichen Vorgaben entsprechenden Eiweißdiät eine Herausforderung, mit der fast alle Patienten konfrontiert werden. Die diätetische Therapie ist einer der Eckpfeiler bei der Behandlung von UCD-Patienten und erfolgt weitestgehend im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Es gilt, eine Balance zwischen der Zuführung an Nährstoffbedarf und dem metabolischen Gleichgewicht zu finden, was der Expertise eines spezialisierten Ernährungswissenschaftlers bedarf. Aktuell liegen kaum kontrollierte Studiendaten zur Proteindiät vor, aber die klinische Erfahrung sowie die biochemische Grundlagenforschung belegen deren Vorteilhaftigkeit. [Häberle 2012] Die Proteinreduktion erfordert eine sorgfältige Planung und Überwachung, um die individuellen Anforderungen für ein normales Wachstum, eine altersgerechte Entwicklung sowie dem obligatorischen Stickstoffverlust zu finden. Eine zu starke Beschränkung sollte vermieden werden, um einer Unterernährung, einem Mangel an essentiellen Aminosäuren, sowie einem metabolischen Ungleichgewicht vorzubeugen. [Leonard 2001, Singh 2007] Die Patienten benötigen in aller Regel eine langfristige ambulante Betreuung zur Überwachung ihrer Diätvorgaben sowie ihres Ernährungs- und Stoffwechselfzustands u. a. mittels Laboruntersuchungen (Kontrolle der spezifischen biochemischen Parameter wie Aminosäuren oder organische Säuren). [Bonafé 2011, Leonard 2001]

Die wissenschaftliche Literatur bietet nur wenige Anhaltspunkte zur Therapietreue bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten im Hinblick auf das Diätmanagement und den daraus resultierenden Effekten auf das Wachstum, das allgemeine Wohlbefinden sowie metabolische Entgleisungen. [Gardeitchik 2012] Eine Studie von Summar et al. mit 260 Patienten und insgesamt 975 hyperammonämischen Krisen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, ergab, dass 15 % dieser Hospitalisierungen auf das Nichteinhalten der verordneten Diät zurückzuführen waren. [Summar 2008]

Die Adhärenzproblematik findet sich analog auch bei der Medikamenteneinnahme. So sind 10 % der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer hyperammonämischen Krise auf mangelnde Compliance mit der Medikamenteneinnahme zurückzuführen. [Summar 2008]

Die Ursachen der teils schlechten Adhärenz liegen im bitteren Geschmack von Natriumphenylbutyrat, der zu verabreichenden Menge an Substanz sowie in der Basissymptomatik der Erkrankung, die mit gastrointestinalen Problemen einhergeht.

Phenylacetat, welches bis in die 1990er Jahre zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen eingesetzt wurde [Brusilow 1996], hat einen extrem unangenehmen Geruch. Es wurde Mitte der 1990er Jahre durch sein Prodrug Phenylbutyrat abgelöst, das jedoch ebenfalls einen extrem unangenehmen Geschmack und Geruch aufweist. [Guffon 2012] Es ist dokumentiert, dass Bitterstoffe auch Ablehnungsreflexe, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, hervorrufen, die bei Kindern stärker ausgeprägt sind als bei Erwachsenen. [Mennella 2008] So kann die erforderliche Menge an Natriumphenylbutyrat insbesondere bei Kindern teilweise nur schwer auf oralem Weg eingenommen werden.

Die Zulassung von Pheburane[®] (Zulassung: Juli 2013) stellte einen gewissen Fortschritt in der Behandlung dar. Durch die Vermantelung des Granulats konnte der bittere Geschmack des Wirkstoffs maskiert und das Medikament im Vergleich zu Ammonaps[®] hinsichtlich der Aspekte „Akzeptanz“, „Bitterkeit“ und „Salzigkeit“ verbessert werden. [European Medicines Agency (EMA) 2013, Kibleur 2014] Daraus ergibt sich eine verbesserte Compliance mit der verordneten Dosis und eine Reduzierung der innerfamiliären Stresssituation bei der Medikamenteneinnahme. [Uçar 2015]

Da der Maskierungs-Effekt bei Pheburane[®] jedoch nur für eine kurze Zeit anhält, muss die erforderliche Dosis in kurzem Abstand und mit einer größeren Menge an Flüssigkeit aufgenommen werden. Darüber hinaus ist die Wirkstärke von Pheburane[®] (483 mg/g Granulat) geringer als bei Ammonaps[®] (940 mg/g Granulat), so dass eine größere Menge an Granulat zur Erreichung der erforderlichen Dosis notwendig ist. Auch ist die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern nur begrenzt möglich, da eine Applikation über eine Nasen- oder Gastrostomiesonde nicht möglich ist. [Lucane Pharma 2017]

Sowohl bei Ammonaps[®] als auch bei Pheburane[®] bleibt der unangenehme Körpergeruch, der aus dem Zwischenprodukt Phenylacetat resultiert, bestehen. Während kleine Kinder gegebenenfalls mit dieser Situation aufgrund fehlender reflektorischer Fähigkeiten umgehen können, wird besonders bei Schulkindern und Jugendlichen das Problem durch eine mögliche

Stigmatisierung im Freundeskreis relevant. Hier besteht dann zusätzlich ein hohes Risiko, dass insbesondere betroffene Jugendliche ihre Medikation nicht oder nur unregelmäßig einnehmen.

Darüber hinaus sind in der Literatur auch Fälle beschrieben, in denen es bei jugendlichen Patienten aufgrund von Abnabelungsprozessen vom Elternhaus zu einer mangelnden Einhaltung der Diätvorgaben und der Medikamenteneinnahme kam, woraus in der Folge hyperammonämische Krisen resultierten. [Müller-Marbach 2011]

Ein altersgruppenübergreifendes Problem stellt die Menge der einzunehmenden Substanz dar. Natriumphenylbutyrat ist in zwei Darreichungsformen (Tablette oder Granulat) verfügbar. Die mittlere Tagesdosis (amtliche DDD) an Natriumphenylbutyrat wird mit 20 g angegeben. Diese Dosierung entspricht 40 Tabletten à 500 mg. Somit müssen die betroffenen Patienten bis zu 40 der bitter schmeckenden Tabletten oder 21,28 Gramm Granulat einnehmen, das in Wasser aufgelöst werden muss bzw. auch den Mahlzeiten beigemischt werden kann. Insbesondere die Darreichungsform als Tablette stellt aufgrund der Pillengröße (500 mg-Tablette: 1,6 x 1,0 Zentimeter; Abbildung 4) eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Patienten dar.



Abbildung 4: Maßstabsgetreue Abbildung (Millimeter) einer Ammonaps[®]/Buphenyl[®]-Tablette

Das Granulat wird üblicherweise bei Kindern sowie bei Erwachsenen, welche große Wirkstoffmengen einnehmen müssen, gegeben. Dies spiegelt sich auch in den deutschen INSIGHT-Health-Verordnungsdaten von Pheburane[®] wider, die zeigen, dass 65–88 % der Patienten in der Altersgruppe von 0–11 Jahren dieses Medikament verschrieben bekamen. [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

Die Verabreichung dieser großen Mengen stellt besonders für Familien mit pädiatrischen Patienten eine große Herausforderung dar. [Brusilow 1996] So müssen drei bis sechs Mal täglich bis zu sieben Tabletten bzw. das Granulat (Ammonaps[®]: in Flüssigkeit gelöst; Pheburane[®]: orale Einnahme zusammen mit Flüssigkeit) eingenommen werden, die eventuell auch den Mahlzeiten beigemischt werden können. [Lucane Pharma 2017, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a] Da es sich bei Natriumphenylbutyrat nicht um eine kurative Therapie handelt, muss das Medikament lebenslang eingenommen werden. Häufig

treten verstärkt Probleme auf, sobald die Kinder ein eigenständiges Leben beginnen und die Medikamente eigenverantwortlich einnehmen müssen. Eine fehlende Adhärenz kann insbesondere beim Übergang vom Kindesalter in die Pubertät auftreten, wo es zu besonders gravierenden Stoffwechsellentgleisungen kommen kann. [Müller-Marbach 2011]

Die großen Mengen an schlecht schmeckender Substanz verstärken zudem Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion [Mennella 2008], die ohnehin schon zu den Grundsymptomen von Harnstoffzyklusstörungen gehören.

So führt das durch die Übelkeit hervorgerufene Erbrechen während oder im Anschluss an die Medikamenteneinnahme dazu, dass nur schwer abgeschätzt werden kann, welche Menge des Medikaments aufgenommen werden kann. Eine Ablehnung der Nahrungsaufnahme (die bei 50 % der betroffenen Patienten berichtet wurde), ist generell mit den entsprechenden Problemen hinsichtlich eines altersangemessenen Wachstums sowie einem erhöhten Risiko für katabole Situationen assoziiert. [Gardeitchik 2012]

Häufig verweigern Kinder auch die Medikamenteneinnahme, woraus in der Folge keine adäquate Kontrolle der Ammoniakspiegel resultiert und es somit zu lebensbedrohlichen Situationen kommen kann. Bei Patienten, die den Geschmack nicht tolerieren können, muss das Arzneimittel somit als Granulat über einen Gastrostomieschlauch oder eine Nasenonde appliziert werden. [Brusilow 1996, Kibleur 2014]

Eindrücklich werden die Adhärenz-Probleme unter Ammonaps® auch in einem Beschluss (Aktenzeichen L 5 B 263/06 KR ER) des Bayerischen Landessozialgerichts vom 05. Juli 2006 geschildert. Vorgestellt wird der Fall einer 12-jährigen OTC-Patientin, die sowohl diätetisch als auch medikamentös behandelt wurde. Der mit der Therapie einhergehende „Pill Burden“ resultierte aus der täglichen Einnahme von 22 Tabletten Ammonaps®, 12 Kapseln Aminosäuren, 12 Kapseln Natriumbenzoat sowie 8 Gramm Citrullinpulver. Die Nahrungsaufnahme sei bereits durch die erforderliche Diät (welche nur ca. 20 % der normal aufgenommenen Eiweißmenge enthält) sehr stark eingeschränkt, was sich auch auf eine Einnahme von Ammonaps® auswirke. Das Gericht folgte der überzeugenden Einschätzung der Gutachter, dass es sich bei Ammonaps® um relativ große Tabletten mit einer rauen Oberfläche handle, „[...] die mit erheblichen Flüssigkeitsmengen – entsprechend auch der Stellungnahme des Medizinischen Dienstes – eingenommen werden müssen.“ Diese Mengen sind „[...] so groß, dass dadurch der Magen bereits gefüllt wird und Einnahmefehler immer wieder auftreten.“ Diese Tabletten „müssten mit so großen Flüssigkeitsmengen eingetrunknen werden, dass die physiologische Kapazität des Magens unter ohnehin erschwerten Bedingungen erreicht werde, was zu Einnahmefehlern führe. [...] Eine Verabreichung in Granulat ist [...] ebenfalls [...] nicht möglich“, da aufgrund der diätetischen Ernährung das Ammonaps®-Granulat nicht ausreichend mit den Mahlzeiten vermischt werden könne. [Bayerisches Landessozialgericht 2006]

Die gerichtlichen Gutachter führten in ihrer Stellungnahme ebenfalls eindrucksvoll aus, dass es zu einer Oppositionshaltung gegenüber den die Behandlung überwachenden Eltern sowie mit beginnender Pubertät häufig auch zu Konflikten zwischen Eltern und Kindern kommen

könne, welche die umfangreiche und belastende medikamentöse Behandlung in vielen Fällen erschwere. In der Folge resultieren daraus stationäre Krankenhausaufenthalte, welche durch die „*unzutreffende Stoffwechselmedikation*“ ausgelöst werden. [Bayerisches Landessozialgericht 2006]

Darüber hinaus stellt die hohe Zufuhr durch das Natriumsalz von Phenylbutyrat eine starke Belastung für den menschlichen Organismus dar. Zum einen besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Ödems. Zum anderen verursacht das Natriumsalz häufig signifikante gastrointestinale Beschwerden, da das säurehaltige Phenylbutyrat im Dünndarm freigesetzt und vom Körper absorbiert wird. [Guha 2013]

Die maximale zugelassene Dosis von 20 Gramm Natriumphenylbutyrat pro Tag (entspricht täglich 40 Tabletten) enthält ca. 2,5 g an Natrium (Lauertaxe: 62 mg (2,7 mmol) Natrium, entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat). [Lucane Pharma 2017, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016b, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a] Die empfohlene Tagesdosis an Natrium beträgt weniger als 2.300 mg/Tag für die Allgemeinbevölkerung sowie 1.500 mg/Tag bei Personen mit Bluthochdruck und Risikogruppen für Bluthochdruck. Somit wird allein durch die Einnahme von Natriumphenylbutyrat bereits die empfohlene Tagesdosis überschritten. Kombiniert mit der Natrium-Aufnahme durch die täglichen Mahlzeiten, die trotz Diätvorgaben nicht gänzlich vermieden werden kann, nehmen die UCD-Patienten in der Folge potentiell gesundheitsschädliche Mengen an Natrium auf. [U.S. Department of Health and Human Services 2015] Speziell für diese Patienten wäre eine natriumfreie Behandlungsvariante vorteilhaft. [Brunetti-Pierri 2009, Scaglia 2004]

Auch Patienten mit einer verminderten Leberfunktion weisen ein erhöhtes toxisches Risiko auf, da es vermehrt zu einer Ansammlung des neurotoxischen Metaboliten Phenylacetat kommen kann.

Als letzter Punkt sei die eingeschränkte Datenlage zu Natriumphenylbutyrat angeführt. [Iannitti 2011] Neben der Studie von Lee et al. (UP-1204-003), in der Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat verglichen wurden und die von 10 Patienten abgeschlossen wurde [Lee 2010a], existieren lediglich drei weitere Studien, die alle nicht-vergleichend waren: eine Studie mit 32 Mädchen mit OTC-Defekt, die mindestens eine Episode einer Enzephalopathie erlitten hatten [Maestri 1996]; eine retrospektive Studie mit 9 OTC-Patienten, die zuvor Natriumbenzoat erhalten hatten [Burlina 2001], sowie eine cross-sektionale Studie mit 183 Patienten – davon 66 unter Natriumphenylbutyrat, in der Zusammenhänge zwischen der Art des Defektes und Biomarkern analysiert wurden [Tuchman 2008].

Vergleichende Evidenz zu Natriumphenylbutyrat liegt damit trotz des verbreiteten Einsatzes kaum vor.

In der Indikation UCD besteht somit ein erheblicher therapeutischer Bedarf hinsichtlich:

- kurativer Therapieoptionen
- Therapien, welche stabile niedrige Ammoniakspiegel gewährleisten, um die Mortalität und mentale Retardierung signifikant zu reduzieren
- Therapien, welche die Adhärenz fördern, indem sie
 - einen besseren Geschmack aufweisen
 - den Körpergeruch vermindern
 - die unerwünschten Ereignisse, insbesondere im gastrointestinalen Bereich, reduzieren
 - niedrige Volumina aufweisen
 - eine längere Wirkdauer aufweisen
- Therapien mit geringer Natriumbelastung für den Körper
- umfassend in hochwertigen Studien untersuchte Therapien.

In der Folge war die Rationale für die klinische Entwicklung von RAVICTI, den betroffenen Patienten eine retardierte Alternative zu Natriumphenylbutyrat anzubieten [Lee 2010a], welche eine bessere Stickstoffbindung sowie Ammoniakkontrolle in einer natrium- und zuckerfreien Darreichungsform ermöglicht und sowohl die enorme Tablettenlast als auch den mit Natriumphenylbutyrat assoziierten negativen Geschmack sowie Körpergeruch eliminiert.

Glycerolphenylbutyrat ist eine geruchs- sowie annähernd geschmacklose und natriumfreie weißgelbe Lösung zum Einnehmen, bei der lediglich drei Teelöffeln Glycerolphenylbutyrat 40 Tabletten Natriumphenylbutyrat gegenüberstehen (äquimolekulare Dosis). [Guha 2013]

Nicht nur bei pädiatrischen sondern auch erwachsenen Patienten könnte dies in einer besseren Adhärenz und somit Reduzierung der Krankheitsbelastung resultieren.

Das *Committee for Orphan Medicinal Products* der *European Medicines Agency* kam bei seiner Bewertung des Orphan-Drug-Status von RAVICTI in der Folge zu dem Ergebnis, dass ein signifikanter Nutzen bei der Behandlung von CPS1-, OTC- sowie Citrullinämie-Typ-1-Patienten auf Basis der verfügbaren Daten gerechtfertigt ist, da die Häufigkeit an hyperammonämischen Krisen sehr viel niedriger war, als bei Patienten, die mit anderen Therapien behandelt wurden. Darüber hinaus wurde die orale Darreichungsform als Flüssigkeit als besonders vorteilhaft bei Kindern angesehen, da diese die Therapieadhärenz verbessert. [European Medicines Agency (EMA) 2015b]

Zusätzlich ermöglicht die verlängerte Wirkungsdauer von RAVICTI eine über den Tagesverlauf verteilte gleichmäßigere Ausscheidung der stickstoffhaltigen

Stoffwechselendprodukte. Als Ergebnis daraus zeigt sich bei den betroffenen UCD-Patienten eine bessere Kontrolle der Ammoniak-Blutwerte über den Tag, die mit einer Verringerung der hyperammonämischen Ereignisse einhergeht. [European Medicines Agency (EMA) 2015c]

Die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) stellt daher einen wichtigen Fortschritt und somit einen maßgeblichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfes in der Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten dar. Es bietet Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten eine Behandlungsoption, die es ermöglicht, eine bessere Kontrolle der Ammoniaklevel zu gewährleisten, ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden und gleichzeitig die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu erhöhen.

Der Zusatznutzen von RAVICTI wird auf Basis der umfassenden verfügbaren Datenbasis in Modul 4 des Dossiers dargestellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen internationalen Quellen zur Verfügung. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede sowie der Erhebungsdauer und des Erhebungszeitpunkts einer großen Variation, was insbesondere auch auf eine fehlende systematische Erfassung der Daten zurückzuführen ist. Vor diesem Hintergrund ist festzuhalten, dass epidemiologische Daten zu Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland kaum oder nur ansatzweise vorhanden sind bzw. ein extrem heterogenes Bild liefern. Bislang liegen zuverlässige Angaben zur Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten für Deutschland kaum vor. [Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) 2016a] Als eine der wenigen deutschen Studien ermittelten Sander et al. auf Basis eines Neugeborenen Screenings im Rahmen einer 40-Monatsstudie, in welcher 610.000 neonatale Blutproben untersucht wurden, eine Inzidenz für eine Citrullinämie von 1:152.500. [Sander 2003]

Inzidenz

Basierend auf den veröffentlichten historischen US-amerikanischen Daten (kumulative Inzidenz 1:8.000–1:8.200 Neugeborene) wären pro Jahr etwa 83–89 neu diagnostizierte Patienten in Deutschland zu erwarten. [Brusilow 2001, Brusilow 1996] Eine aktuelle Pilotstudie zur Erfassung der klinischen Erstmanifestation von Harnstoffzyklusdefekten zeigt jedoch, dass die Meldezahlen für neu diagnostizierte Patienten deutlich unter diesem Erwartungswert liegen (ca. neun diagnostizierte Fälle pro Halbjahr in Deutschland). Auch wenn methodische Gründe (z. B. eine geringe Studienbeteiligung) in Betracht zu ziehen sind, so kann doch von einer tatsächlich niedrigeren Inzidenz ausgegangen werden. [Nettesheim 2013]

Insgesamt finden sich in der Literatur Angaben zum Auftreten von Harnstoffzyklusdefekten in einer Spanne von 1:8.000–1:53.717 Geburten. [Applegarth 2000, Brusilow 2001, Brusilow 1996, Dionisi-Vici 2002, Summar 2013, Wilcken 2004] Außerdem wird in der Literatur übereinstimmend davon ausgegangen (Tabelle 3-6), dass inkomplette Enzymdefekte signifikant häufiger auftreten. [Regier 2013]

Tabelle 3-6: Epidemiologische Kennzahlen zu Harnstoffzyklusdefekten (Auswahl)

Kennzahl	Wert	Land	Literaturquelle
Prävalenz			
Citrullinämie Typ 1	1,35 : 100.000	Global	[Rath 2015]
Inzidenz			
Gesamt	1 : 8.000	USA	[Brusilow 2001]
	1 : 8.200	USA	[Brusilow 1996]
	1 : 30.000	USA	[Batshaw 1984]
	1 : 35.000	USA	[Summar 2013]
	1 : 39.000	Finnland	[Keskinen 2008]
	1 : 41.506	Italien	[Dionisi-Vici 2002]
	1 : 44.000	USA	[Wilcken 2004]
	1 : 45.000	Global	[Walker 2009]
	1 : 46.000	Japan	[Nagata 1991b]
	1 : 53.717	Kanada	[Applegarth 2000]
NAGS-Mangel	< 1 : 2.000.000	USA	[Summar 2013]
CPS1-Mangel	1 : 539.000	Finnland	[Keskinen 2008]
	1 : 1.300.000	USA	[Summar 2013]
NAGS/CPS1 (kombiniert)	1 : 975.000	USA	[Batshaw 2014]
OTC-Mangel	1 : 14.000	USA	[Brusilow 1996]
	1 : 56.500	USA	[Summar 2013]
	1 : 62.000	Finnland	[Keskinen 2008]
	1 : 63.000	USA	[Batshaw 2014]
	1,77 : 100.000	Global	[Rath 2015]
ASS-Mangel	1 : 54.441	Deutschland	[Universitätsklinikum Heidelberg 2008]
	1 : 50.800	Deutschland	[Sander 2003] (inkl. mildem Verlauf)
	1 : 152.500	Deutschland	[Sander 2003]
	1 : 250.000	USA	[Summar 2013]
	1 : 1.616.000	Finnland	[Keskinen 2008]

Kennzahl	Wert	Land	Literaturquelle
ASL-Mangel	1 : 70.000	USA	[Nagamani 2012]
	1 : 144.000	Finnland	[Keskinen 2008]
	1 : 218.750	USA	[Summar 2013]
ASL/ASS (kombiniert)	1 : 117.000	USA	[Batshaw 2014]
ARG-Mangel	1 : 950.000	USA	[Summar 2013]
	< 1 : 1.000.000	USA	[Batshaw 2014]
Citrullinämie Typ 2	< 1 : 2.000.000	USA	[Summar 2013]
HHH-Syndrom	< 1 : 2.000.000	USA	[Summar 2013]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Studienübersicht zur Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten (Auswahl)

Inzidenz	Land	Zeitraum	Anzahl Patienten	Patientenselektion / Datengrundlage	Limitationen der Studie	Literaturquelle
1 : 8.000	USA	1974–1994	545 UCD-Patienten	Patienten des <i>Johns Hopkins Hospital</i> , USA	Berechnung der Inzidenz auf Basis eines vereinfachten Modells (ausgehend von Arginin-Inzidenzen)	[Brusilow 2001]
1 : 8.200	USA	1974–1994	545 UCD-Patienten	Patienten des <i>Johns Hopkins Hospital</i> , USA	Berechnung der Inzidenz auf Basis eines vereinfachten Modells (ausgehend von Arginin-Inzidenzen)	[Brusilow 1996]
1 : 30.000	USA	nicht berichtet	UCD-Patienten	nicht berichtet	keine Berechnung hinterlegt	[Batshaw 1984]
1 : 35.000	USA	2001–2012	6.077.736 Geburten in ausgewählten US-Bundesstaaten (Texas, New York, Michigan, Kalifornien, Massachusetts, Wisconsin)	veröffentlichte Daten des jährlichen Neugeborenen-screenings	Sensitivität des Neugeborenen-screensings für einzelne UCD-Subtypen (ASS, ASL), keine Erfassung einzelner UCD-Segmente in Verlaufsstudien oder durch die <i>National Urea Cycle Disorders Foundation</i>	[Summar 2013]
1 : 39.000	FIN	Januar 1968–März 2007 (ASL), Januar 1981–März 2007 (andere UCD-Subtypen, Gesamtinzidenz)	55 UCD-Patienten / Geburtzahlen in Finnland (nicht berichtet)	Patientenakten und Informationserhebung bei behandelnden Ärzten	Underreporting von UCD-Fällen, (historische) genetische Isolation führt zu verändertem Auftreten einzelner Subtypen	[Keskinen 2008]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Inzidenz	Land	Zeitraum	Anzahl Patienten	Patientenselektion / Datengrundlage	Limitationen der Studie	Literaturquelle
1 : 41.506	I	1985–1997 (Patienten zwischen 0–17 Jahren in 23 italienischen pädiatrischen Behandlungszentren)	1.935 Patienten mit angeborenen metabolischen Erkrankungen	Studie mit Fragebogen-basierter Datenerhebung	nur postnatale Diagnosen	[Dionisi-Vici 2002]
1 : 44.000	USA	1974–2003	56 UCD-Patienten in New South Wales	diagnostizierte Patienten (nicht näher erläutert)	keine ausführliche Berechnung hinterlegt	[Wilcken 2004]
1 : 45.000	Global	Literaturreview	Literaturreview	Literaturreview	nur Schätzung auf Basis bestehender Publikationen [Applegarth 2000, Nagata 1991b, Wilcken 2004]	[Walker 2009]
1 : 46.000	Japan	1978–1988	Patienten aus 331 Behandlungseinrichtungen (inkl. Pädiatrie, Neurologie und Psychiatrie)	Retrospektive Fragebogen-basierte Datenerhebung	retrospektive Studie, unvollständige Fragebögen, Unterschiede zwischen den einzelnen Präfekturen erkennbar	[Nagata 1991b]
1 : 53.717	CA	1979–1996	966.901 Geburten	Aktendokumentation des <i>Biochemical Diseases Laboratory, Children's Hospital, Vancouver</i>	Underreporting (falls Manifestation nach der Neugeborenenperiode), keine Erfassung von Erwachsenen	[Applegarth 2000]

Die zuvor gezeigte Studienübersicht verdeutlicht, dass nur sehr wenig verlässliche Evidenz hinsichtlich der Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen existiert. Viele der Publikationen sind mit nennenswerten Defiziten hinsichtlich der Methodik in der Datenerhebung bzw. in der Nachvollziehbarkeit der Berechnung behaftet. Darüber hinaus sind viele Daten auch schon in früheren Jahrzehnten erhoben worden, so dass die Validität der Daten aufgrund noch nicht so weit entwickelter Detektionsmethoden bezweifelt werden darf. Eine verlässliche Datenbasis kann somit aufgrund umfangreicher Datenerfassung und Studiendauer nur für ausgewählte Studien angenommen werden.

Auch wenn die publizierten Inzidenzschätzungen stark variieren, so wird in allen Studien erkennbar, dass es sich bei Harnstoffzyklusdefekten um sehr seltene Erkrankungen handelt. Somit kann bei den Neuerkrankungen je nach Schwankung in den Geburtenzahlen (auf Basis der Angaben des Deutschen Statistischen Bundesamtes) und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen vorgestellten Inzidenzraten (1:35.000–1:53.717) von einer Spanne von etwa 12–21 Fällen pro Jahr in Deutschland ausgegangen werden (Tabelle 3-8). [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017a] Dies zeigte sich ebenso anhand der Ergebnisse einer kürzlich publizierten Beobachtungsstudie von neudiagnostizierten Patienten (unter 16 Jahren) mit Harnstoffzyklusdefekt in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Der betrachtete Zeitraum betrug 3 Jahre (Juli 2012 – Juni 2015). Zur Erhebung in Deutschland wurden zum einen monatliche Anfragen an alle pädiatrischen Abteilungen sowie quartalsweise an das spezialisierte metabolische Labor der Universität Heidelberg versandt. Insgesamt wurden im Zeitraum von drei Jahren 39 neudiagnostizierte Patienten unter 16 Jahren identifiziert. Bezieht man ebenso die Patienten mit ein, deren Alter bei Diagnose über 16 Jahren lag oder deren Symptome vor dem Start der Studie begonnen haben, so lag die Zahl in Deutschland bei insgesamt 58 Neudiagnosen. [Nettesheim 2013]

Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusdefekten

Jahr	Geburten pro Jahr	Inzidenzrate				
		1:35.000 ¹	1:39.000 ²	1:41.506 ³	1:46.000 ⁴	1:53.717 ⁵
2010	677.947	19	17	16	15	13
2011	662.685	19	17	16	14	12
2012	673.544	19	17	16	15	13
2013	682.069	19	17	16	15	13
2014	714.927	20	18	17	16	13
2015	737.575	21	19	18	16	14

Quellen: ¹[Summar 2013]; ²[Keskinen 2008]; ³[Dionisi-Vici 2002]; ⁴[Nagata 1991b]; ⁵[Applegarth 2000]

Um im Folgenden den deutschen Versorgungskontext annäherungsweise abbilden zu können, wird auf die Inzidenzrate von Summar et al. von 1:35.000 zurückgegriffen. [Summar 2013] Die Gründe dafür sind die sehr große Datenbasis von mehr als sechs Millionen Neugeborenen, die Aktualität der Studie, sowie die Annahme der Studienautoren, dass diese Zahlen auch für den europäischen Raum übertragbar seien.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der häufigen initialen Fehlinterpretation der Symptome in Richtung einer Sepsis existiert vermutlich eine hohe Dunkelziffer bezüglich der absoluten Zahlen der an Harnstoffzyklusdefekten verstorbenen Neugeborenen. [Batshaw 1984, Leonard 2002] Etwa ein Viertel der Patienten (26 %) entwickelt im ersten Lebensmonat eine Hyperammonämie, 69 % im weiteren Lebensverlauf, während ebenfalls ein geringer Anteil der Patienten (5 %) asymptomatisch bleibt. [Batshaw 2014]

Bei einem Auftreten im Neugeborenenalter beträgt die Mortalität zwischen 24–50 % [Batshaw 2014, Häberle 2012]. Tritt sie erst im Erwachsenenalter auf, so liegt die Mortalität bei 11–28 %. [Batshaw 2014, Nassogne 2005] Von den Patienten, die an dem am häufigsten vorkommenden OTC-Defekt leiden, überleben zwischen 53–91 % (Männer) bzw. 74–98 % (Frauen) milde hyperammonämische Krisen, sofern die Symptome rechtzeitig erkannt werden. [Bergmann 2014] Diese Zahlen spiegeln sich jedoch nur bedingt in den Säuglingssterbefallzahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wider.



Abbildung 5: Säuglingssterbefälle (ab 2005) durch Harnstoffzyklusdefekte (ICD E72.2) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017]

Gemäß diesen Angaben sterben pro Jahr durchschnittlich nur 2–3 Neugeborene in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten (Abbildung 5). Allerdings dürften diese Zahlen mit einer hohen Unsicherheit belegt sein, da bereits darauf hingewiesen wurde, dass vermutlich eine hohe Dunkelziffer bei der Säuglingssterblichkeit aufgrund von Hyperammonämien existiert. Diese Zahlen dürften somit nur eine Tendenz darstellen, da selten nach der Schwangerschaft der Ammoniakgehalt gemessen wird und somit die wenigsten Todesfälle bei Neugeborenen auf einen Harnstoffzyklusdefekt zurückgeführt werden können.

Prävalenz

Die Prävalenz von Harnstoffzyklusdefekten bei Erwachsenen ist nur indirekt zu ermitteln, da keine systematische Langzeitbetreuung der betroffenen Patienten erfolgt. Insbesondere bei den partiellen Enzymdefekten ist davon auszugehen, dass diese oftmals nicht korrekt diagnostiziert werden. [Bonafé 2011] Darüber hinaus kann die Prävalenz in den EU-Mitgliedsstaaten aktuell nicht geschätzt werden, da die verfügbaren Daten in den Registern dies aktuell noch nicht ermöglichen. [Summar 2013]

Die Gesamtanzahl an Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten in der Europäischen Union beträgt nach Berechnungen der *European Medicines Agency* etwa 3.400 Patienten. [European Medicines Agency (EMA) 2015c] Diese Schätzung basiert auf der vorhandenen Evidenz aus Japan, Nordamerika und Europa. [Applegarth 2000, Auray-Blais 2007, Summar 2013] Es wird davon ausgegangen, dass bei etwa der Hälfte dieser Patienten die Erkrankung auch diagnostiziert wurde und weniger als 700 Patienten (entspricht ca. 41 % (700 Patienten / 1700 Patienten) der diagnostizierten Patienten mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden (Tabelle 3-9). [European Medicines Agency (EMA) 2015c]

Tabelle 3-9: Berechnungsschritte zur Prävalenz von „Harnstoffzyklusdefekten“ in der EU

Zeile	Wert	Beschreibung	Quelle
1	3.400	Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten in der EU	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
2	50 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
3	1.700	Anzahl der diagnostizierten Patienten in der EU	(1) multipliziert mit (2)
4	700	Ungefähre Anzahl der Patienten in der EU, welche mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
5	41,2 %	Anteil der diagnostizierten UCD-Patienten, welche mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden	(4) dividiert durch (3) multipliziert mit 100

In einem Inzidenz-Überlebens-Modell wurde in den EU5-Staaten eine Prävalenz von Harnstoffzyklusdefekten bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0–17 Jahren auf 1,71 pro 100.000 Einwohner ermittelt. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz leicht ab: 1,89 / 100.000 (0–4 Jahre), 1,63 / 100.000 (10–14 Jahre) sowie 1,57 / 100.000 (15-17 Jahre). [Megeed 2015] Überträgt man die oben genannte Prävalenzrate auf Deutschland, so wären dies bei einem Bevölkerungsanteil von rund 12,97 Millionen Personen

(Stand: 31.12.2015) in der betreffenden Altersgruppe unter 18 Jahren etwa 222 Patienten. [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b]

Zu Erwachsenen liegen keine entsprechenden Berechnungen vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um einen erblich bedingten Defekt handelt, wird davon ausgegangen, dass innerhalb der nächsten 5-Jahres-Periode kein nennenswerter Anstieg bei der Inzidenz zu erwarten ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen hohen Inzidenzraten sind die ermittelten Fallzahlen relativ robust im Hinblick auf die Veränderung der Geburtenzahl pro Jahr. [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017a]

Auch hinsichtlich der Prävalenz wird davon ausgegangen, dass die Zahlen stabil bleiben. Da als einziges bisher bekanntes kurative Verfahren eine Lebertransplantation in Frage kommt [Häberle 2011b], können bei konstanter bzw. zunehmender Transplantationsintensität auch kleinzahlige Veränderungen möglich sein, in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit notwendiger Spenderorgane. In Deutschland werden pro Jahr ca. 5–10 dieser Eingriffe vorgenommen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Lebertransplantationen in Deutschland mit Indikation „Harnstoffzyklusdefekt“ [Eurotransplant 2016]

Jahr	Lebertransplantationen aufgrund von Harnstoffzyklusdefekt	Lebertransplantationen insgesamt	davon aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten (in %)
2011	8	1.199	0,7 %
2012	11	1.097	1,0 %
2013	5	970	0,5 %
2014	7	941	0,7 %
2015	7	894	0,8 %
Summe	38	5.101	0,7 %

Ebenfalls deuten die annähernd gleichbleibenden Hospitalisierungsraten im longitudinalen Verlauf auf konstante Patientenzahlen hin (Abbildung 3). [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2016]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	109–272	94–234

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt gemäß den nachfolgend dargestellten Berechnungen 94–234 Personen. Im Sinne einer sehr konservativen Berechnung werden hier Maximalwerte auf Basis aller diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen angegeben, wobei anzunehmen ist, dass ein nennenswerter Anteil dieser Patienten eine andere Therapie als Natriumphenylbutyrat (z. B. Natriumbenzoat, nur diätische Therapie) erhält oder keine Therapie einnimmt.

Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärzte die betroffenen Patienten von Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®) auf RAVICTI umstellen, da RAVICTI nur eine Zulassung als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen hat, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. Mit Ammonaps® existiert bereits eine analoge Therapie für Patienten, die

unter diese Indikation fallen. Es wird erwartet, dass RAVICTI hier also schrittweise Ammonaps® ersetzen wird, so dass für die Berechnung der Zielpopulation davon ausgegangen wurde, dass alle Patienten unter Ammonaps® substituiert werden.

Überträgt man die in Abschnitt 3.2.3 vorgestellte Berechnung der *European Medicines Agency* analog auf Deutschland, so ergeben sich folgende Ergebnisse: ausgehend von der Gesamtzahl der EU-Bevölkerung im Jahr 2015 von 508,40 Millionen Einwohnern und einer Bevölkerungszahl von 81,20 Millionen in Deutschland [Europäische Kommission (Eurostat) 2017] beträgt die Prävalenz in Deutschland ca. 544 Patienten (16,0 % von 3.400) mit Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland. Bei einem Diagnoseanteil von 50 % ergeben sich somit annähernd 272 diagnostizierte Patienten. [European Medicines Agency (EMA) 2015c] Davon erhalten knapp 109 (40 %) eine Therapie mit Natriumphenylbutyrat (Tabelle 3-12). [European Medicines Agency (EMA) 2015c]

Tabelle 3-12: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zeile	Wert	Beschreibung	Quelle
1	508,40 Millionen	Gesamtzahl der EU-Bevölkerung im Jahr 2015	[Europäische Kommission (Eurostat) 2017]
2	81,20 Millionen	Gesamtzahl der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015	[Europäische Kommission (Eurostat) 2017]
3	16,0 %	Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung an der EU-Bevölkerung	(2) dividiert durch (1) multipliziert mit 100
4	3.400 Patienten	Prävalenz an Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
5	544 Patienten	Prävalenz von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland	(3) multipliziert mit (4)
6	50 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
7	272	Prävalenz der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland	(5) multipliziert mit (6)
8	40 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden	[European Medicines Agency (EMA) 2015c]
9	109	Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland, welche mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden	(7) multipliziert mit (8)
10	70.728.000	Anzahl der GKV-versicherten Personen in Deutschland	[Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016]
11	82.175.700	Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung	[Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017c]
12	86,1 %	Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung	(10) dividiert durch (11) multipliziert mit 100
13	94	Minimum der GKV-Versicherten mit Natriumphenylbutyrat-Therapie	(9) multipliziert mit (12)
14	234	Maximum der diagnostizierten GKV-Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen	(7) multipliziert mit (12)

Grundlage für die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes per 31. Dezember 2015 auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (Destatis), sowie die Statistik KF16Bund mit Stand vom Juni 2016. Um auf eine einheitliche Datenbasis zurückgreifen zu können, wurden sowohl die Versichertendaten als auch die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2015 herangezogen. Die gerundete Anzahl der versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015 betrug 70.728.000 Personen und die Bevölkerungszahl 82.175.700 Personen. Somit ergibt sich ein Anteil an GKV-Versicherten Personen an der Gesamtbevölkerung in Höhe von

86,1 % (= 70.728.000 Personen / 82.175.700 Personen). [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016, Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017c]

Diese Zahlen lassen sich wie folgt relativ gut mit Evidenz der Verordnungszahlen validieren. Basierend auf Daten der Apothekenabrechnungszentren ermittelte die INSIGHT Health GmbH & Co. KG die aggregierten Verordnungszahlen für Ammonaps® (Tabelle 3-13) und Pheburane® (Tabelle 3-14) in den Jahren 2014–2015. Hochgerechnet auf die deutsche GKV-Population ergeben sich daraus etwa 109–123 Patienten (Tabelle 3-15), welche aktuell mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden. Die Datenquelle für die gezeigten Daten sind Apothekenrechenzentren. Diese Daten basieren auf einer ausschließlichen Darstellung von GKV-Rezepten (d. h. keine privatversicherten Patienten sowie stationäre Klinikpatienten). Die zu Grunde gelegten GKV-Rezepte müssen in Offizinapotheken eingelöst worden sein. Ausgestellte aber nicht eingelöste Rezepte sind kein Bestandteil der Daten, was vermutlich bei UCD-Patienten aufgrund der Krankheitsschwere nur sehr selten vorkommen dürfte. Die Panelabdeckung umfasst 55 % aller eingelösten GKV-Rezepte. Die entsprechende Hochrechnung erfolgte auf Basis einer INSIGHT-Health-internen Datenquelle mit einer höheren Abdeckung.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen, welche mit Ammonaps® und Pheburane® behandelt werden, sind hier mögliche Verzerrungen zu berücksichtigen. [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

Tabelle 3-13: Verordnungszahlen von Ammonaps® in Deutschland [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

		2014	2015
Patienten	Insgesamt	99	92
	0–11 Jahre	22	24
	12–17 Jahre	17	18
	18 Jahre und älter	57	48
	Alter unbekannt	3	2
Verordnungen	Insgesamt	1.575	1.597
	250 Stück (Tablette)	1.328	1.354
	266 Gramm (Granulat)	247	243
<i>Defined Daily Dose</i>	DDD	4.031	3.790

Tabelle 3-14: Verordnungszahlen von Pheburane® in Deutschland [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

		2014	2015
Patienten	Insgesamt	24	17
	0–11 Jahre	21	11
	12–17 Jahre	0	2
	18 Jahre und älter	3	4
	Alter unbekannt	0	0
Verordnungen	Insgesamt	62	170
	174 Gramm (Granulat)	24	17
<i>Defined Daily Dose</i>	DDD	240	723

Weiterhin können die Verordnungszahlen zu Ammonaps® und Pheburane® möglicherweise ebenfalls minimal verzerrt sein, da Natriumphenylbutyrat auch im Off-Label-Gebrauch für andere Indikationen (z. B. onkologische Erkrankungen und Motoneuronerkrankungen) eingesetzt werden könnte und keine Diagnosedaten in Verbindung mit den Arzneimitteldaten vorlagen. [Iannitti 2011]

Tabelle 3-15: Aggregierte Verordnungszahlen von Ammonaps® und Pheburane® in Deutschland nach Altersgruppen [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

		2014	2015
Patienten	Insgesamt	123 (100 %)	109 (100,0 %)
	0–11 Jahre	43 (35,0 %)	35 (32,1%)
	12–17 Jahre	17 (13,8 %)	20 (18,3%)
	18 Jahre und älter	60 (48,8 %)	52 (47,7%)
	Alter unbekannt	3 (2,4 %)	2 (1,8%)

Vergleicht man die vorliegenden Verordnungszahlen nach Altersgruppen mit der deutschen Gesamtbevölkerung, so wird deutlich erkennbar, dass diese nicht die Altersstruktur der Allgemeinbevölkerung widerspiegeln. In Deutschland beträgt der Anteil an Bundesbürgern in der Altersklasse von 0–11 Jahre 10,3 %, von 12–17 Jahre 5,6 % sowie ≥ 18 Jahre etwa 84,1 % [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b], wohingegen bei Patienten mit einer Natriumphenylbutyrat-Therapie diese Anteile 35,0 % (2014) bzw. 32,1 % (2015), 13,8 % (2014) sowie 18,3 % (2015), sowie 48,8 % (2014) und 47,7 % (2015) betragen. Für 2,4 % (2014) bzw. 1,8 % (2015) der Patienten aus den INSIGHT-Health-Daten war eine

entsprechende Altersinformation nicht verfügbar (Tabelle 3-15). [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017b]

Im Durchschnitt erleiden Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten weniger als eine hyperammonämische Krise pro Jahr, die einer stationären Behandlung bedarf. [McGuire 2013] Somit können die in Abschnitt 3.2.1 vorgestellten Zahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu den Krankenhausfällen aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten (ICD-Code E72.2) auch als Validierung herangezogen werden. Ausgehend von etwa 200 Krankenhausfällen in Deutschland ergeben sich somit etwa 200–220 Patienten.

Weitere Hinweise zur Größe der Zielpopulation liefern Schätzungen zur Inzidenz. Legt man eine Inzidenzrate von 1:35.000 Neugeborenen zugrunde, kann bei den Neudiagnosen (wie in Abschnitt 3.2.3 berechnet) von etwa 20 Fällen pro Jahr in Deutschland ausgegangen werden. [Summar 2013] Die Gesamtsterblichkeit in der Patientengruppe mit frühem Krankheitsbeginn beträgt 30–50 %. [Regier 2013, Summar 2008] Von den verbleibenden Patienten wird bei ca. 1/3 eine orthotope Lebertransplantation vorgenommen, welche somit zukünftig keine Pathway-Therapie mehr benötigen. Vermutlich verbleiben somit maximal 5–10 Neugeborene, welche das erste Lebensjahr überleben und auch zukünftig einer Therapie mit Phenylbutyrat bedürfen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	gering	94–234

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das vorliegende Dossier untersucht das Ausmaß des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht ausreichend behandelt werden können. Die Therapie mit Glycerolphenylbutyrat in diesem Patientenkollektiv zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse einen geringen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der geringe Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich sowohl hinsichtlich der Morbidität (Reduktion der Ammoniakkonzentration im Blut, Verringerung von hyperammonämischen Krisen, Verbesserung der exekutiven Funktion) als auch der Sicherheit (Verbesserung von Symptomen, die aus der Behandlung hervorgehen). Ein überwiegender Teil dieser 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. Hyperammonämische Krisen traten auf Basis der gepoolten Langzeitdaten um 11,0 % seltener auf. 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.

In der Gesamtschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Morbidität und Sicherheit zeigt sich sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder und Jugendliche ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat (Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2).

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-11 dargestellt und in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, eine Spanne von 94–234 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für welche ein geringer therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die Berechnung der Zielpopulation stützt sich vorwiegend auf Prävalenzdaten aus dem *European Public Assessment Report* zu RAVICTI. Ausgehend von einer europäischen Prävalenz von ca. 3.400 UCD-Patienten sowie einem Bevölkerungsanteil von Deutschland in der Europäischen Union (16,0 %) resultiert daraus eine Anzahl von 544 deutschen UCD-Patienten. [Europäische Kommission (Eurostat) 2017] Bei einem geschätzten Anteil an diagnostizierten Patienten von ca. 50 % ergeben sich somit annähernd 272 diagnostizierte Patienten, wovon knapp 109 (40 %) eine NaPBA-Therapie erhalten. [European Medicines Agency (EMA) 2015c]. Überträgt man den Anteil der GKV-Versicherten (86,1 %; Anzahl der GKV-Versicherten [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016] im Verhältnis zur deutschen Gesamtbevölkerung [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2017c]) auf die ermittelten Patientenzahlen, resultiert daraus die GKV-relevante Zielpopulation mit einer Spanne von 94–234 UCD-Patienten. Validiert man diese Patientenzahlen mittels der tatsächlichen Verordnungszahlen in Deutschland, so wird erkennbar, dass man sich aktuell in einer Spanne von etwa 109–123 Patienten bewegt. [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016] Somit stellt die obere Grenze der ermittelten Zielpopulation eine sehr konservative Schätzung unter Berücksichtigung der mit Harnstoffzyklusstörungen verbundenen Unsicherheit dar.

Da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (Inzidenzrate 1:35.000 Neugeborenen [Summar 2013]) nur mit wenigen neuen Patienten (ca. 20 Fälle) zu rechnen ist und aufgrund von hyperammonämischen Krisen insbesondere bei frühem Onset [Regier 2013, Summar 2008] bzw. natürlichen Todesursachen ebenfalls Patienten versterben, sowie einige wenige Patienten auch per Lebertransplantation kurativ behandelt werden [Häberle 2011b], ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in Deutschland und somit auch die GKV-relevante Zielpopulation in den nächsten Jahren relativ konstant bleiben wird.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

Zu Beginn wurde eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Harnstoffzyklusstörungen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den Datenbanken The Cochrane Library und MEDLINE® (PubMed®), sowie auf den Internetseiten des *Guidelines International Network*, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), des G-BA sowie des IQWiG. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z. B. NICE). Im Rahmen dieser Suche wurde lediglich die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006) identifiziert. [Häberle 2012] Ein Update der strukturierten Suche am 14.02.2018 ergab weiterhin nur einen relevanten Treffer (S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006)).

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation basieren maßgeblich auf verfügbaren Quellen und Lehrbüchern, der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin unter Federführung von Prof. Dr. med. Häberle [Häberle 2012], sowie den Ausführungen der *European Medicines Agency*. Zur weiteren Beschreibung der Erkrankung, wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE® (PubMed®) nach relevanter Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesucht.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf die identifizierte Leitlinie [Häberle 2012]. Da die Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus einer ständigen Weiterentwicklung unterliegt, wurde insbesondere auch auf aktuelle Publikationen Bezug genommen. Weiterhin wurde auf die Fachinformationen des im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittels Ammonaps® zurückgegriffen. [Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016b, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a]

Epidemiologie (Inzidenz und Prävalenz in Deutschland) (Abschnitt 3.2.3)

Die Informationsbeschaffung der epidemiologischen Daten (deutsch- und englischsprachig) erfolgt primär über die Datenbank MEDLINE® (PubMed®) mittels einer Anfrage basierend auf dem nachfolgend dargestellten Suchalgorithmus:

("urea cycle disorder" OR "carbaryl phosphate synthetase deficiency" OR "ornithine transcarbamylase deficiency" OR "argininosuccinate synthetase deficiency" OR "citrullinemia I" OR "citrin deficiency" OR "citrullinemia II" OR "argininosuccinate lyase deficiency" OR "argininosuccinic aciduria" OR "arginase deficiency" OR "hyperargininemia" OR "ornithine translocase deficiency syndrome" OR "HHH syndrome") AND ([Epidemiology[MeSH:NoExp] OR Incidence[Title/abstract] OR Prevalence[Title/abstract] OR Epidemiology[Title/abstract]).

Des Weiteren wurde ergänzend eine Handsuche („*Citation-Tracking*“) ausgehend von den Literaturverzeichnissen der in der Datenbanksuche identifizierten Fachartikel durchgeführt, sowie im Internet nach deutschsprachiger medizinischer Fachliteratur sowie „Grauer Literatur“ gesucht. Hierzu wurden mit Stand zum 11. Januar 2016 die folgenden Internetseiten nach dem Begriff „Harnstoffzyklus*“ durchsucht, um eine hohe Sensitivität der Suche zu gewährleisten:

- Deutsche Ärztezeitung (ein Treffer identifiziert) [Hubert 2009]
- Deutsches Ärzteblatt (keine Treffer identifiziert)
- Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund (keine Treffer identifiziert)

Ein Update (14.02.2018) der oben aufgeführten Datenbankabfrage in MEDLINE® (PubMed®) ergab einen weiteren relevanten Treffer. [Nettesheim 2017] Darüber hinaus wurde die Quelle von Wasim et al. als nicht relevant erachtet, da die untersuchten Prävalenzen (u. a. Enzyme des Harnstoffzyklus) auf einem fehlerhaften Abbau von Aminosäuren (Aminoazidopathie) beruhen und diese nicht primär durch Enzymdefekte im Harnstoffzyklus bedingt sind. Folglich sind diese Patienten nicht denjenigen mit Harnstoffzyklusdefekten zuzuordnen. [Wasim 2017] In der Handsuche – ebenfalls am 14.02.2018 aktualisiert – wurden keine neuen relevanten Treffer identifiziert.

Zusätzlich wurden ergänzende Daten zur Hospitalisierung [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2016, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017] und Säuglingssterblichkeit bei Harnstoffzyklusdefekten (ICD-Code E72.2) aus einer Datenbankabfrage bei der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde Bezug auf eigene Berechnungen genommen basierend auf den Inzidenz- und Prävalenzdaten aus der internationalen Fachliteratur.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ah Mew, N., Krivitzky, L., McCarter, R., Batshaw, M., Tuchman, M. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *The Journal of pediatrics* 2013; 162(2): 324-329.e1.
2. Applegarth, D. A., Toone, J. R., Lowry, R. B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105(1): e10.
3. Auray-Blais, C., Cyr, D., Drouin, R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *Journal of inherited metabolic disease* 2007; 30(4): 515-521.
4. Auron, A., Brophy, P. D. *Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2011.
5. Batshaw, M. L. Hyperammonemia. *Current problems in pediatrics* 1984; 14(11): 1-69.
6. Batshaw, M. L., Brusilow, S., Waber, L., Blom, W., Brubakk, A. M. et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *The New England journal of medicine* 1982; 306(23): 1387-1392.
7. Batshaw, M. L., MacArthur, R. B., Tuchman, M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *The Journal of pediatrics* 2001; 138(1 Suppl): S46-54; discussion S54-55.
8. Batshaw, M. L., Roan, Y., Jung, A. L., Rosenberg, L. A., Brusilow, S. W. Cerebral dysfunction in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *The New England journal of medicine* 1980; 302(9): 482-485.
9. Batshaw, M. L., Tuchman, M., Summar, M., Seminara, J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2014; 113(1-2): 127-130.

10. Bayerisches Landessozialgericht. Beschluss vom 05.07.2006. Aktenzeichen L 5 B 263/06 KR ER. [online]. URL: <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/esgb/export.php?modul=esgb&id=59222&exportformat=PDF> [Zugriff: 22.02.2016]. 2006.
11. Bergmann, K. R., McCabe, J., Smith, T. R., Guillaume, D. J., Sarafoglou, K. et al. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: treatment and outcome of hyperammonemic crisis. *Pediatrics* 2014; 133(4): e1072-1076.
12. Bodamer, O. Angeborene Stoffwechselstörungen. *Klinik, Diagnostik und Therapie. Pädiatrie & Pädologie* 2009; 44(4): 36-39.
13. Bonafé, L., Pelet, B., Boulat, O., Superti-Furga, A. Angeborene Stoffwechselstörungen: eine neue Herausforderung für die Erwachsenenmedizin. *Schweiz Med Forum* 2011; 11(36): 607–612.
14. Brunetti-Pierri, N., Erez, A., Shchelochkov, O., Craigen, W., Lee, B. Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency: a result of nitric oxide deficiency? *Molecular genetics and metabolism* 2009; 98(1-2): 195-197.
15. Brusilow, S. W., Horwich, A. L. Chapter 85: Urea Cycle Enzymes. In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., et al, editors.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. McGraw-Hill. New York. 2001: 1909-1963.
16. Brusilow, S. W., Maestri, N. E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv. Pediatr.* 1996; 43: 127-170.
17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. KF16Bund [online]. Stand: 06.2016. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf [Zugriff: 03.08.2017]. 2016.
18. Burgard, P., Kölker, S., Haege, G., Lindner, M., Rüdinger, W. et al. Überleben und Entwicklungszustand von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus mit klinischer Manifestation im Neugeborenenalter – Review und Metaanalyse der Literatur über 30 Jahre. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015; 163(6): 644.
19. Burlina, A. B., Ogier, H., Korall, H., Trefz, F. K. Long-term treatment with sodium phenylbutyrate in ornithine transcarbamylase-deficient patients. *Molecular genetics and metabolism* 2001; 72(4): 351-355.

20. Cohn, R. M., Roth, K. S. Hyperammonemia, bane of the brain. *Clinical pediatrics* 2004; 43(8): 683-689.
21. Das, A. M. Angeborene Stoffwechselstörungen. In: Rieder, A., Lohff, B., editors.: *Gender Medizin. Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. Springer-Verlag. Wien. 2004: 63-75.
22. Dionisi-Vici, C., Rizzo, C., Burlina, A. B., Caruso, U., Sabetta, G. et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *The Journal of pediatrics* 2002; 140(3): 321-327.
23. Europäische Kommission (Eurostat). Population projections - Population on 1 January - Persons [online]. Stand: 02.08.2017. URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00002&plugin=1> [Zugriff: 03.08.2017]. 2017.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Pheburane. EMA/212039/2012 [online]. Stand: 21.02.2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002500/WC500147443.pdf [Zugriff: 19.02.2016]. 2013.
25. European Medicines Agency (EMA). Refusal of the marketing authorisation for Heparesc (human heterologous liver cells). Outcome of re-examination. EMA/684158/2015 [online]. Stand: 23.10.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003750/WC500188784.pdf [Zugriff: 30.10.2015]. 2015a.
26. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015 [online]. Stand: 18.12.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500199268.pdf [Zugriff: 23.03.2017]. 2015b.

27. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Ravicti. EMA/676925/2015 [online]. Stand: 24.09.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf [Zugriff: 29.12.2015]. 2015c.
28. Eurotransplant. Email. Reply Eurotransplant - Request for German data on liver transplantations (media req061.2016). 04.02.2016. 2016.
29. Foschi, F. G., Morelli, M. C., Savini, S., Dall'Aglio, A. C., Lanzi, A. et al. Urea cycle disorders: a case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. World journal of gastroenterology 2015; 21(13): 4063-4068.
30. Gardeitchik, T., Humphrey, M., Nation, J., Boneh, A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. The Journal of pediatrics 2012; 161(2): 328-332.
31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Harnstoffzyklus (E72.2) [online]. Stand: 24.11.2016. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=550:18944559D> [Zugriff: 03.08.2017]. 2016.
32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Säuglingssterbefälle (ab 1998), absolut und je 100.000 Lebendgeborene. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Harnstoffzyklus (E72.2) [online]. Stand: 19.01.2017. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=633:18950460D> [Zugriff: 03.08.2017]. 2017.
33. Gick, J. Harnstoffzyklusstörungen - Ein Leitfaden für Patienten, Eltern und Familien. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) [online]. Stand: 2011. URL: http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110729-235456-354/src/htm_fullText/de/ParentsPatients_ALL.pdf [Zugriff: 29.12.2015]. 2011.
34. Gramer, G., Hoffmann, G. F., Kölker, S. Metabolische Notfalltherapie. Praktische Umsetzung im klinischen Alltag. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161(7): 645–660.
35. Gropman, A. L., Batshaw, M. L. Cognitive outcome in urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2004; 81 Suppl 1: S58-S62.

36. Gropman, A. L., Summar, M., Leonard, J. V. Neurological implications of urea cycle disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 2007; 30(6): 865-879.
37. Guffon, N., Kibleur, Y., Copalu, W., Tissen, C., Breitreutz, J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(12): 1081-1085.
38. Guha, M. Urea cycle disorder drug approved. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31(4): 274.
39. Gyato, K., Wray, J., Huang, Z. J., Yudkoff, M., Batshaw, M. L. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Annals of neurology* 2004; 55(1): 80-86.
40. Häberle, J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011a; 170(1): 21-34.
41. Häberle, J. Diagnosis and treatment of urea cycle disorders. *Journal of Pediatric Sciences* 2011b; 3(1): e65.
42. Häberle, J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Archives of biochemistry and biophysics* 2013; 536(2): 101-108.
43. Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M. et al. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006) [online]. Stand: Juli 2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html> [Zugriff: 04.01.2016]. 2012.
44. Häberle, J., McCandless, S. E. Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2014; 4: 63-70.
45. Häussinger, D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *The Biochemical journal* 1990; 267(2): 281-290.
46. Hubert, M. Mit Leberzellen gegen Stoffwechseldefekte [online]. Stand: Ausgabe vom 25.11.2009. URL: http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/magen_darm/article/575289/leberzellen-stoffwechseldefekte.html [Zugriff: 23.03.2017]. 2009.

47. Iannitti, T., Palmieri, B. Clinical and experimental applications of sodium phenylbutyrate. *Drugs in R&D* 2011; 11(3): 227-249.
48. INSIGHT Health GmbH & Co. KG. Patient Profiles: Sodium phenylbutyrate. Stand: 12.02.2016. 2016.
49. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Orphadata: Rare diseases and cross-referencing [XML-Version] [online]. Stand: 01.2016. URL: http://www.orphadata.org/data/xml/de_product1.xml [Zugriff: 06.01.2016]. 2016a.
50. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). ORPHANET: Expertenzentren "Harnstoffzyklusdefekt und Störung der Ammoniak-Entgiftung" (ORPHA79167) [online]. Stand: 12.02.2016. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search_Simple.php?lng=DE&LnkId=11193&Typ=Pat&CnsGen=n&fdp=y&from=rightMenu [Zugriff: 12.02.2016]. 2016b.
51. Keskinen, P., Siitonen, A., Salo, M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 2008; 97(10): 1412-9.
52. Kibleur, Y., Dobbelaere, D., Barth, M., Brassier, A., Guffon, N. Results from a Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane((R)) (Sodium Phenylbutyrate) taste-masked granules. *Paediatric drugs* 2014; 16(5): 407-415.
53. Kido, J., Nakamura, K., Mitsubuchi, H., Ohura, T., Takayanagi, M. et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *Journal of inherited metabolic disease* 2012; 35(5): 777-785.
54. Kölker, S., Cazorla, A. G., Valayannopoulos, V., Lund, A. M., Burlina, A. B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. Supplementary Table 7 (Frequency of neonatal crises (comparison with international studies)). *Journal of inherited metabolic disease* 2015a; 38(6).
55. Kölker, S., Cazorla, A. G., Valayannopoulos, V., Lund, A. M., Burlina, A. B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *Journal of inherited metabolic disease* 2015b; 38(6): 1041-1057.

56. Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A. B., Sykut-Cegielska, J., Wijburg, F. A. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *Journal of inherited metabolic disease* 2015c; 38(6): 1059-1074.
57. Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A. B., Sykut-Cegielska, J., Wijburg, F. A. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. Supplementary Table 6 (Synopsis of organ-specific manifestations in OAD and UCD patients). *Journal of inherited metabolic disease* 2015d; 38(6).
58. Krivitzky, L., Babikian, T., Lee, H. S., Thomas, N. H., Burk-Paull, K. L. et al. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatric research* 2009; 66(1): 96-101.
59. Lee, B., Rhead, W., Diaz, G. A., Scharschmidt, B. F., Mian, A. et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Molecular genetics and metabolism* 2010a; 100(3): 221-228.
60. Lee, B. H., Jin, H. Y., Kim, G. H., Choi, J. H., Yoo, H. W. Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010b; 50(6): 682-685.
61. Leonard, J. Inherited Hyperammonaemias. In: Blau, N., Hoffmann, G. F., Leonard, J., Clarke, J. T. R., editors.: *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. 2006: 117-127.
62. Leonard, J. V. The nutritional management of urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2001; 138(1 Suppl): S40-S44;discussion S44-S45.
63. Leonard, J. V., Morris, A. A. Urea cycle disorders. *Seminars in neonatology* : SN 2002; 7(1): 27-35.
64. Leonis, M. A., Balisterri, W. F. Other inherited metabolic disorders of the liver. In: Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, J. L., editors.: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Saunders Elsevier. Philadelphia. 2006: 1613-1637.

65. Lichter-Konecki, U., Caldovic, L., Morizono, H., Simpson, K. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Fong, C. T., Mefford, H. C., Smith, R. J. H., Stephens, K., editors.: GeneReviews(R). Seattle (WA). 1993.
66. Lucane Pharma ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: PHEBURANE [online]. Stand: 29.09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002500/WC500147373.pdf [Zugriff: 14.02.2018]. 2017.
67. Machado, M. C., Pinheiro da Silva, F. Hyperammonemia due to urea cycle disorders: a potentially fatal condition in the intensive care setting. *Journal of intensive care* 2014; 2(1): 22.
68. Maestri, N. E., Brusilow, S. W., Clissold, D. B., Bassett, S. S. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *The New England journal of medicine* 1996; 335(12): 855-859.
69. Maestri, N. E., Clissold, D., Brusilow, S. W. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *The Journal of pediatrics* 1999; 134(3): 268-272.
70. Mayatepek, E. Störungen des Aminosäurenstoffwechsels. In: Reinhardt, D., Nicolai, T., Zimmer, K.-P., editors.: *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9. edition. Springer. Berlin Heidelberg. 2014: 85-102.
71. McGuire, P. J., Lee, H. S., Summar, M. L. Infectious precipitants of acute hyperammonemia are associated with indicators of increased morbidity in patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2013; 163(6): 1705-1710.e1.
72. Megeed, G. Calculating the Prevalence of Urea Cycle Disorders in the EU5 Using an Incidence-Survival Model. Poster presented at the 18th Annual Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (7-11 November 2015, Milan, Italy) [online]. Stand: 07.11.2015. URL: <https://www.deerfield.com/Portals/0/Publications/UCD%20-%20ISPOR%20-%202015%20-%20Updated%2011.30.2015.pdf> [Zugriff: 15.01.2016]. 2015.
73. Mennella, J. A., Beauchamp, G. K. Optimizing oral medications for children. *Clinical therapeutics* 2008; 30(11): 2120-2132.

74. Mönch, E. Harnstoffzyklusstörungen. In: Ledochowski, M., editor.: Klinische Ernährungsmedizin. Springer. Wien New York. 2010: 827-833.
75. Morioka, D., Kasahara, M., Takada, Y., Shirouzu, Y., Taira, K. et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2005; 11(11): 1332-1342.
76. Msall, M., Batshaw, M. L., Suss, R., Brusilow, S. W., Mellits, E. D. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. The New England journal of medicine 1984; 310(23): 1500-1505.
77. Msall, M., Monahan, P. S., Chapanis, N., Batshaw, M. L. Cognitive development in children with inborn errors of urea synthesis. Acta Paediatr Jpn 1988; 30(4): 435-441.
78. Müller-Marbach, A. M., Keitel, V., Gobel, T., Jensen, B. E., Gobels, S. et al. Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter. The clinical spectrum of urea cycle defects in adult patients. Zeitschrift für Gastroenterologie 2011; 49(12): 1535-1542.
79. Nagamani, S. C., Erez, A., Lee, B. Argininosuccinate lyase deficiency. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2012; 14(5): 501-507.
80. Nagata, N., Matsuda, I., Matsuura, T., Oyanagi, K., Tada, K. et al. Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 2. Neurological outcome in forty-nine Japanese patients with urea cycle enzymopathies. American journal of medical genetics 1991a; 40(4): 477-481.
81. Nagata, N., Matsuda, I., Oyanagi, K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. American journal of medical genetics 1991b; 39(2): 228-229.
82. Nassogne, M. C., Heron, B., Touati, G., Rabier, D., Saudubray, J. M. Urea cycle defects: management and outcome. Journal of inherited metabolic disease 2005; 28(3): 407-414.
83. Nettesheim, S., Häberle, J., Karall, D., Santer, R., Heinrich, B. et al. Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahren. Monatsschrift Kinderheilkunde 2013; 161(2 (Supplement)): 166.

84. Nettesheim, S., Kolker, S., Karall, D., Haberle, J., Posset, R. et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 111.
85. Nicolaidis, P., Liebsch, D., Dale, N., Leonard, J., Surtees, R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Archives of disease in childhood* 2002; 86(1): 54-56.
86. Quinonez, S. C., Thoene, J. G. Citrullinemia Type I. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Fong, C. T., Mefford, H. C., Smith, R. J. H., Stephens, K., editors.: *GeneReviews(R)*. University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved. Seattle (WA). 1993.
87. Rath, A., Olry, A. Prävalenz seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben. *Orphanet Berichtsreihe. Seltene Krankheiten Datenerhebung. Nummer 1 : Alphabetische Liste der Krankheiten [online]*. Stand: Juli 2015. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Zugriff: 07.01.2016]. 2015.
88. Regier, D. S., Lanpher, B., Summar, M. L. Urea Cycle Disorders and Epilepsy. In: Pearl, P. L., editor.: *Inherited Metabolic Epilepsies*. Demos Medical Publishing. New York. 2013: 127-136.
89. Rügger, C. M., Lindner, M., Ballhausen, D., Baumgartner, M. R., Beblo, S. et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 2014; 37(1): 21-30.
90. Sander, J., Janzen, N., Sander, S., Steuerwald, U., Das, A. M. et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003; 162(6): 417-420.
91. Scaglia, F., Brunetti-Pierri, N., Kleppe, S., Marini, J., Carter, S. et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *The Journal of nutrition* 2004; 134(10 Suppl): 2775S-2782S; discussion 2796S-2797S.
92. Schmitz, J. E. Stoffwechselüberwachung und Interpretation klinisch-chemischer Befunde. In: Burchardi, H., Larsen, R., Schuster, H. P., Suter, P. M., editors.: *Die Intensivmedizin*. Springer. Berlin Heidelberg. 2004: 195-213.

93. Schwarz, M., Wendel, U. Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Eine neue Herausforderung für die Innere Medizin (Teil 1). Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983) 2005; 100(10): 547-552.
94. Seminara, J., Tuchman, M., Krivitzy, L., Krischer, J., Lee, H. S. et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium. Molecular genetics and metabolism 2010; 100 Suppl 1: S97-S105.
95. Singh, R. H. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. Journal of inherited metabolic disease 2007; 30(6): 880-887.
96. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Veränderung der Zahl der Lebendgeborenen zum jeweiligen Vorjahr [online]. Stand: 2017. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneDifferenz.html> [Zugriff: 03.08.2017]. 2017a.
97. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersgruppen. [online]. Stand: 03.08.2017. URL: www.destatis.de [Zugriff: 03.08.2017]. 2017b.
98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. Stand: 2017. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff: 03.08.2017]. 2017c.
99. Summar, M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. The Journal of pediatrics 2001a; 138(1 Suppl): S30-39.
100. Summar, M., Tuchman, M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. The Journal of pediatrics 2001b; 138(1 Suppl): S6-S10.
101. Summar, M. L., Barr, F., Dawling, S., Smith, W., Lee, B. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. Critical care clinics 2005; 21(4 Suppl): S1-S8.

102. Summar, M. L., Dobbelaere, D., Brusilow, S., Lee, B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 2008; 97(10): 1420-1425.
103. Summar, M. L., Koelker, S., Freedenberg, D., Le Mons, C., Haberle, J. et al. The incidence of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2013; 110(1-2): 179-180.
104. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 940 mg/g Granulat: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016a.
105. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016b.
106. Tuchman, M., Lee, B., Lichter-Konecki, U., Summar, M. L., Yudkoff, M. et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Molecular genetics and metabolism* 2008; 94(4): 397-402.
107. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 [online]. Stand: 12.2015. URL: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/> [Zugriff: 14.02.2016]. 2015.
108. Uçar, S. K., Ozbaran, B., Altinok, Y. A., Kose, M., Canda, E. et al. One Year Experience of Pheburane((R)) (Sodium Phenylbutyrate) Treatment in a Patient with Argininosuccinate Lyase Deficiency. *JIMD reports* 2015; 19: 31-33.
109. Universitätsklinikum Heidelberg. Fachinformation Neugeborenencreening. Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien bei Neugeborenen [online]. Stand: 03.2008. URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/080929KIN_BR_SF_Neugeborenencreening_klein.pdf [Zugriff: 24.03.2017]. 2008.
110. Urea Cycle Disorders Conference Group Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2001; 138(1 Suppl): S1-S5.

111. Walker, V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009; 11(9): 823-835.
112. Wasim, M., Awan, F. R., Khan, H. N., Tawab, A., Iqbal, M. et al. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet* 2017.
113. Wilcken, B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2004; 81 Suppl 1: S86-S91.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	3–6 Mal täglich	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	3–6 Mal täglich	Kontinuierlich	365
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	3–6 Mal täglich	Kontinuierlich	365
Natriumphenylbutyrat (Pheburane® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	3–6 Mal täglich	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

RAVICTI ist als Zusatztherapie für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*; UCDs), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, indiziert.

RAVICTI wird gemäß der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zusammen mit einer diätetischen Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln angewendet. Die Tagesdosis sollte dabei individuell entsprechend der Proteintoleranz und der täglich benötigten diätetischen Proteinaufnahme des Patienten angepasst werden. Ohne eine orthotope Lebertransplantation kann eine Therapie mit RAVICTI lebenslang erforderlich sein. Die Dosierung für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, und für diejenigen, die bereits mit Natriumphenylbutyrat behandelt wurden, unterscheidet sich.

Die empfohlene tägliche Dosierung von RAVICTI beträgt $4,5 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$ bis $11,2 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$ (oder $5,3 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$ bis $12,4 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$). Die tägliche Gesamtdosis wird dabei in gleiche

Mengen unterteilt und 3–6 Mal täglich zur jeweiligen Mahlzeit oder Fütterung gegeben. Für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis:

- 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

Patienten, die von Natriumphenylbutyrat auf RAVICTI umgestellt werden, sollten eine RAVICTI-Dosis erhalten, die der gleichen Menge an Phenylbutyrsäure entspricht. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®)

Ammonaps® (Natriumphenylbutyrat) wird als Zusatztherapie zur Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus angewendet.

Ammonaps® wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten dosiert. Die übliche Tagesdosis beträgt 450–600 mg/kg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht < 20 kg und 9,9–13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht > 20 kg sowie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die maximale Tagesdosis von Ammonaps® beträgt 20 g/Tag (40 Tabletten). [Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a]

Natriumphenylbutyrat (Pheburane®)

Pheburane® ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Pheburane® wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten dosiert. Die übliche Tagesdosis beträgt 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht < 20 kg und 9,9–13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht > 20 kg sowie bei Jugendlichen und Erwachsenen. [Lucane Pharma 2017]

Alle dargestellten Therapien werden kontinuierlich eingenommen. In den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe findet sich keine maximale Behandlungsdauer, sodass in der Folge von einer Therapiedauer von einem Jahr ausgegangen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Kontinuierlich	365
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Kontinuierlich	365
Natriumphenylbutyrat (Pheburane® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	365	1,43 g – 25,05 g (\cong 1,22 ml – 22,62 ml)	522 g – 9.143 g (\cong 445 ml – 8.256 ml) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	365	Amtliche DDD: 20 g	365 x 20 g = 7.300 g (entspricht 14.600 Tabletten á 500 mg)
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	365	Amtliche DDD: 20 g	365 x 20 g = 7.300 g
Natriumphenylbutyrat (Pheburane [®] Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	365	Amtliche DDD: 20 g	365 x 20 g = 7.300 g
a: berechnet mittels gerundeter Werte				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für alle Wirkstoffe basieren die Angaben zur *Defined Daily Dose* (DDD) auf der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt für das Jahr 2018. [Fricke 2017] Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde wie folgt berechnet:

$$DDD \text{ (g)} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$$

Da zum Zeitpunkt der Einreichung am 01.03.2018 noch keine Angaben zur DDD von Glycerolphenylbutyrat vorlagen, wurden der Verbrauch pro Gabe und der Jahresdurchschnittsverbrauch als Spanne berechnet. Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

Der untere Wert der Spanne des Verbrauchs pro Gabe wurde berechnet, indem die durchschnittliche Körperoberfläche eines 2 Monate alten Kindes (in diesem Fall eines Mädchens, da diese ein geringeres Körpergewicht und eine kleinere Körpergröße bei einem Alter von 2 Monaten als Jungen aufweisen), nach der Formel von Du Bois ermittelt wurde. [Du Bois 1989]

$$KOF = G^{0,425} \text{ [kg]} \times H^{0,725} \text{ [cm]} \times 0,007184 \text{ (} G = \text{Gewicht, } H = \text{Körpergröße)}$$

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße bei einem 2 Monate alten Mädchen liefert das Robert Koch-Institut (RKI). Gemäß Angaben des RKI weist ein 2 Monate altes Mädchen ein Körpergewicht von 5,00 kg (Median), sowie eine Körpergröße von 57,63 cm (Median) auf. [Robert Koch Institut (RKI) 2013]

$$KOF = 5,00 \text{ kg}^{0,425} \times 57,63 \text{ cm}^{0,725} \times 0,007184$$

$$KOF = 0,269091 \text{ m}^2 \approx 0,27 \text{ m}^2 \text{ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)}$$

Die ermittelte Körperoberfläche (KOF) wurde mit der minimalen Dosierung von RAVICTI (5,3 g/m²) multipliziert. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

Verbrauch pro Gabe pro Tag (unterer Wert) $\approx 5,3 \text{ g} \times 0,27 \text{ m}^2$ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)

Verbrauch pro Gabe pro Tag (unterer Wert) $\approx 1,43 \text{ g}$ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)

Zur Berechnung eines oberen Wertes für die Spanne wurden Körpergröße und Gewicht eines Mannes herangezogen, da Männer im Durchschnitt höhere Werte aufweisen als Frauen. Angaben zu Körpermaßen wurden den Angaben des statistischen Bundesamts entnommen. Demnach weist ein Mann im Durchschnitt eine Körpergröße von 178 cm und ein

Körpergewicht von 84,3 kg auf. [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013] Auch hier wurde zur Berechnung der Körperoberfläche, analog zur Berechnung oben, die Formel von Du Bois herangezogen.

$$KOF = 84,3 \text{ kg}^{0,425} \times 178\text{cm}^{0,725} \times 0,007184$$

$$KOF = 2,024887 \text{ m}^2 \approx 2,02 \text{ m}^2 \text{ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)}$$

Basierend auf der berechneten Körperoberfläche wurde der Verbrauch pro Gabe pro Tag berechnet.

$$\text{Verbrauch pro Gabe pro Tag (oberer Wert)} \approx 12,4 \text{ g} \times 2,02 \text{ m}^2 \text{ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)}$$

$$\text{Verbrauch pro Gabe pro Tag (oberer Wert)} \approx 25,05 \text{ g} \text{ (auf zwei Nachkommastellen gerundet)}$$

Anschließend wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient berechnet, indem der ermittelte Verbrauch pro Gabe mit 365 Tagen multipliziert wurde.

Die Berechnung für den unteren Wert der Spanne wurde wie folgt durchgeführt:

$$\text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient} = \text{Verbrauch pro Gabe [g]} \times 365 \text{ Tage}$$

$$\text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (unterer Wert)} = 1,43 \text{ g} \times 365 \text{ Tage}$$

$$\text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient} = 522 \text{ g} \text{ (auf ganze Zahl gerundet)}$$

Analog dazu wurde der obere Wert der Spanne berechnet:

$$\text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (oberer Wert)} = 25,05 \text{ g} \times 365 \text{ Tage}$$

$$\text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient} = 9.143 \text{ g} \text{ (auf ganze Zahl gerundet)}$$

Die ermittelte Spanne für den Verbrauch pro Gabe betrug somit 1,43–25,05 g pro Tag und 522–9.143 g für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Da Natriumphenylbutyrat bereits im Neugeborenenalter zugelassen ist, wurde für die Berechnung der unteren Spanne der Dosierung die Angaben eines Neugeborenen Mädchens (3,39 kg; Median) gemäß RKI herangezogen. [Robert Koch Institut (RKI) 2013] Die obere Spanne ergibt sich durch die maximale Tagesdosis von 20 g/Tag (40 Tabletten) (siehe Tabelle 3-24).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	RAVICTI 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter 421,89 €	397,37 € ^b
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	<u>Packungsgrößen Starterpackungen:</u> RAVICTI 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x1 ml Applikationsspritzen RAVICTI 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x3 ml Applikationsspritzen RAVICTI 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x5 ml Applikationsspritzen 447,18 €	421,26 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Tabletten)	Ammonaps [®] 500 mg Tabletten 250 Tabletten zu 500 mg: 1.048,66 €	989,44 € ^b
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Granulat)	Ammonaps [®] 940 mg/g Granulat 266 g-Packung: 1.966,76 €	1.855,94 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Natriumphenylbutyrat (Pheburane [®] Granulat)	Pheburane [®] 483 mg/g Granulat 174 g-Packung: 676,40 €	615,35 € ^{a, b, c}
a: § 130 SGB V Absatz 1 b: § 130a SGB V Absatz 1 c: § 130a SGB V Absatz 3b		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Apothekenabgabepreisen von Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] Tabletten und Granulat sowie Pheburane[®] Granulat) wurden der WEBAPO[®] Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2018) entnommen. [Lauer-Fischer 2018a, Lauer-Fischer 2018b, Lauer-Fischer 2018c] Davon wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen.

Nach § 130 SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag in Höhe von 1,77 Euro je Arzneimittel (Pflichtrabatt).

Nach § 130a SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von Apotheken für zu ihren Lasten abgegebene Arzneimittel einen Abschlag in Höhe von 7 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Für Arzneimittel nach Absatz 3b beträgt der Abschlag lediglich 6 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers.

Nach § 130a SGB V Absatz 3b erhalten die Krankenkassen für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ab dem 1. April 2006 einen Abschlag von 10 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Bei einer Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, die ab dem 1. Januar 2007 vorgenommen wurde, vermindert sich der Abschlag in Höhe des Betrages der Preissenkung. Wird der Preis allerdings innerhalb der folgenden 36 Monate erhöht, erhöht sich der Abschlag wiederum um den Betrag der Preiserhöhung.

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter:

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (421,89 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (7 % des Herstellerabgabepreises von 325,00 € = 22,75 €) = 397,37 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 397,37 €

Starterpackungen:

Insgesamt stehen drei unterschiedliche Starterpackungen zur Verfügung, welche sich anhand des Volumens der beigegefügt Applikationsspritzen unterscheiden. Der Preis aller Starterpackungen ist – unabhängig des Volumens der Applikationsspritzen – identisch.

- 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x1 ml Applikationsspritzen
- 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x3 ml Applikationsspritzen
- 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x5 ml Applikationsspritzen

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (447,18 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (7 % des Herstellerabgabepreises von 345,00 € = 24,15 €) = 421,26 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 421,26 €

Auch wenn die Starterpackungen lediglich als Erstverordnung bei den Patienten angedacht sind, ist derzeit nicht abschätzbar, ob diese Packungen auch darüber hinaus verordnet werden. Aus diesem Grund werden für die Starterpackungen die Jahrestherapiekosten pro Patient, die Jahrestherapiekosten für die GKV sowie alle anderen Kosten analog zur üblichen 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter der Vollständigkeit halber berechnet und dargestellt. Die drei verfügbaren Starterpackungen werden in den nachfolgenden Tabellen gemeinsam unter dem Begriff „Starterpackungen“ ausgewiesen. Da alle Starterpackungen zum identischen Apothekenabgabepreis gelistet werden, ist eine weitere Differenzierung nicht notwendig.

Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®)Tabletten:

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (1.048,66 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (7 % des Herstellerabgabepreises von 820,75 € = 57,45 €) = 989,44 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 989,44 €

Granulat:

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (1.966,76 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (7 % des Herstellerabgabepreises von 1.557,84 € = 109,05 €) = 1.855,94 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 1.855,94 €

Natriumphenylbutyrat (Pheburane®)

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (676,40 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (6 % des Herstellerabgabepreises von 526,30 € = 31,58 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 3b (10 % des Herstellerabgabepreises – evtl. Preissenkungen seit 2007 [27,70 €]) = 615,35 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 615,35 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) Starterpackungen	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Natriumphenylbutyrat (Pheburane® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Anwendung von Glycerolphenylbutyrat sollte laut SmPC eine Dosisanpassung basierend auf dem Ammoniak-Nüchternspiegel im Plasma erfolgen. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017] Es handelt sich hierbei um eine Empfehlung und keine Muss-Vorschrift, die daher nicht in diesem Abschnitt quantifiziert wird.

Weiterhin *müssen*, laut SmPC von RAVICTI, beim Auftreten von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohe Ammoniakspiegel oder anderen vorliegenden Erkrankungen die PAA- und PAA-PAGN-Spiegel im Plasma gemessen werden. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017] Da jedoch die Häufigkeit dieser Symptome in der Zielpopulation nicht valide quantifizierbar ist, wurden die Anzahl und Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berechnet.

Darüber hinaus sollte RAVICTI über eine Applikationsspritze direkt in den Mund gegeben und gemäß SmPC für alle täglich verabreichten Dosen verwendet werden. Dabei ist sicherzustellen, dass die Applikationsspritze zwischen den einzelnen Dosierungen sauber und trocken bleibt. Nach der letzten Tagesdosis sollte die Applikationsspritze dann entsorgt werden. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017] Da der Vertrieb der Starterpackungen von RAVICTI lediglich im Rahmen einer Erstverordnung für die Patienten angedacht ist, sind die Kosten für die Applikationsspritzen bei Verordnung der 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter noch separat im Rahmen der gesetzlichen Krankenkasse zu berücksichtigen. Ein geeignete Applikationsspritze stellt der ExactaMed™ Oral-/Enteral-Medikamenten-Applikator der Firma Baxter Deutschland GmbH dar, welcher in unterschiedlichen Volumengrößen angeboten und der Gruppe der Hilfsmittel zugeordnet wird. Der Lauer-Taxe können allerdings je Volumeneinheit lediglich die Nettopreise entnommen werden (Stückpreis ExactaMed™ Oral-/Enteral-Medikamenten-Applikator 1 ml steril [PZN 06589318]: 1,35 € Stückpreis ExactaMed™ Oral-/Enteral-Medikamenten-Applikator 3 ml steril [PZN 06589347]: 1,10 € Stückpreis ExactaMed™ Oral-/Enteral-Medikamenten-Applikator 5 ml steril [PZN 065894077]: 1,20 € Stückpreis ExactaMed™ Oral-/Enteral-Medikamenten-Applikator 10 ml steril [PZN 06589459]: 1,35 € Stand: 15.02.2018), ein Apothekenverkaufspreis liegt nicht vor. [Lauer-Fischer 2018d, Lauer-Fischer 2018e, Lauer-Fischer 2018f, Lauer-Fischer 2018g] Unter Berücksichtigung von einer zu verwendenden Applikationsspritze pro Tag und einer kontinuierlichen Einnahme von 365 Tagen, ergeben sich je Volumengröße Nettokosten in Höhe von 401,50 €– 492,75 € In der Erstattung von Hilfsmitteln finden mehrere Faktoren Berücksichtigung. So sind die Abrechnungsbeträge unter anderem abhängig von der Vertragsvereinbarung mit der jeweiligen Krankenkasse sowie dem Bundesland. Da daher kein exakter Erstattungsbetrag ermittelt werden kann bzw. dieser großen Ungenauigkeiten und Schwankungen unterliegen würde, sowie die Kosten für die Applikationsspritzen im Verhältnis zu den Kosten des Arzneimittels z. B. bei einem erwachsenen Patienten vernachlässigbar gering sind, bleiben diese im Folgenden unberücksichtigt. Zudem kann das Ammonaps® Granulat ebenso über einen Gastrostomieschlauch oder eine Nasensonde verabreicht werden, welches ebenso weitere Kosten – unter anderem eine Applikationsspritze – hervorrufen würde. Da dieser Anteil allerdings nicht quantifizierbar ist, werden diese Kosten im Weiteren ebenso nicht in der Kostenkalkulation berücksichtigt. [Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016b]

Des Weiteren ist bei Ammonaps® eine Substitution von Citrullin oder Arginin, bei Patienten, die an einem frühmanifesten Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase oder Ornithin-Transcarbamylase leiden, und eine Argininsubstitution bei Patienten mit einem Argininosuccinat-Synthetase-Mangel, durchzuführen. [Lauer-Fischer 2018c, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016a, Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016b] Diese Vorgabe hat aus therapeutischer Hinsicht auch Relevanz für eine Therapie mit Glycerolphenylbutyrat. [Häberle 2012] Aminosäuren fallen jedoch unter die Kategorie „Nahrungsergänzungsmittel“ und sind gemäß der Arzneimittelrichtlinie nicht erstattungsfähig. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Somit entstehen hierdurch keine zusätzlichen Kosten für die GKV.

Gleiches gilt für die Angabe in der Fachinformation von Ammonaps[®], nach der „[...] in einigen Fällen [...] ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin verabreicht werden“ müssen. Zusätzlich ist die Häufigkeit dieser Fälle nicht quantifizierbar. Daher wird hier ebenfalls auf eine Berechnung der Anzahl an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verzichtet.

Demzufolge fallen, entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe, keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung eines der beiden Arzneimittel in Zusammenhang stehen und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) Starterpackungen	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine
Natriumphenylbutyrat (Pheburane® Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>)	keine	keine	keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) 25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	7.077,95 €– 131.255,44 €	665.328 €– 30.713.774 €
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) Starterpackungen	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	7.503,48 €– 139.146,56 € ^d	705.327 €– 32.560.295 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Tabletten)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	4.333,75 €– 57.783,30 €	407.372 €– 13.521.291 €
Natriumphenylbutyrat (Ammonaps [®] Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	4.132,94 €– 54.184,78 €	388.497 €– 12.679.238 €
Natriumphenylbutyrat (Pheburane [®] Granulat)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders)	4.067,91 €– 53.450,12 €	383.229 €– 12.507.328 €

a: Berechnungen wurden mit mind. vier Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit zwei Nachkommastellen angezeigt. Bei den „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ wird auf die Nachkommastellen verzichtet.

b: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 94 bzw. 234 Patienten.

c: Tagestherapiekosten von 19,39 € ($4,5 \text{ ml/m}^2/\text{Tag} * 0,27 \text{ m}^2 = 1,22 \text{ ml/Tag}$; $397,37 \text{ €/Packung} / 25 \text{ ml/Flasche} = 15,89 \text{ €/ml}$; $15,89 \text{ €/ml} * 1,22 \text{ ml/Tag} = 19,39 \text{ €}$) bzw. $359,60 \text{ €}$ multipliziert mit 365 Tagen (in den Berechnungen erfolgte keine Berücksichtigung der Aufrundung auf die nächsten 0,5 ml pro Gabe, da die Einnahme patientenindividuell zwischen 3 – 6 Gaben pro Tag liegen kann)

d: Tagestherapiekosten von 20,56 € ($4,5 \text{ ml/m}^2/\text{Tag} * 0,27 \text{ m}^2 = 1,22 \text{ ml/Tag}$; $421,26 \text{ €/Packung} / 25 \text{ ml/Flasche} = 16,85 \text{ €/ml}$; $16,85 \text{ €/ml} * 1,22 \text{ ml/Tag} = 20,56 \text{ €}$) bzw. $381,22 \text{ €}$ multipliziert mit 365 Tagen (in den Berechnungen erfolgte keine Berücksichtigung der Aufrundung auf die nächsten 0,5 ml pro Gabe, da die Einnahme patientenindividuell zwischen 3 – 6 Gaben pro Tag liegen kann)

e: Tagestherapiekosten von 11,87 € ($450 \text{ mg/Kg/Tag} * 3,39 \text{ Kg} = 1.525,5 \text{ mg/Tag}$; abgerundeter Verbrauch von 1.500 mg = 3 Tabletten á 500 mg herangezogen) bzw. $63,32 \text{ €}$ multipliziert mit 365 Tagen

f: Tagestherapiekosten von 11,32 € bzw. $58,26 \text{ €}$ multipliziert mit 365 Tagen

g: Tagestherapiekosten von 11,17 € bzw. $57,47 \text{ €}$ multipliziert mit 365 Tagen

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der möglichen Patienten, die für eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat in der Zielpopulation in Deutschland infrage kommen, wurde mit einer Spanne von 109 bis 272 Personen bestimmt. Der obere Wert bezieht auch Patienten ein, welche nicht-medikamentös oder nicht mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH geht davon aus, dass RAVICTI aufgrund seines Profils und seiner Zulassung erst ab einem Alter von 30 Tagen nach der Geburt eine medikamentöse Alternative für Patienten darstellt, die bereits mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden.

Dementsprechend kommen für eine Therapie mit RAVICTI derzeit zwischen 94–234 GKV-Patienten (nach den oben beschriebenen Berechnungen) bzw. nach Angaben von Insight Health GmbH & Co. KG zwischen 109–123 GKV-Patienten grundsätzlich für eine Umstellung auf RAVICTI in Frage.

Zur Abschätzung, wie viele dieser Patienten in Zukunft mit RAVICTI therapiert werden, wurden verschiedene Einflussfaktoren berücksichtigt:

- Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Kontraindikationen und Therapieabbruchraten
- Versorgungskontext
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - Ambulanter und stationärer Bereich
- Patientenpräferenz

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit der Zulassung von RAVICTI steht neben Natriumphenylbutyrat in Deutschland eine weitere zu Lasten der GKV erstattungsfähige Behandlungsoption zur Verfügung. Obwohl beide einen vergleichbaren Wirkmechanismus besitzen, weist Glycerolphanylbutyrat durch die Variation der chemischen Struktur (drei 4-Phenylbutyrsäure-Moleküle an einem Glycerolgerüst anstatt des Natriumsalzes eines 4-Phenylbutyrsäure-Moleküls) eindeutige Unterschiede auf.

Während bei Natriumphenylbutyrat eine sehr rasche Freisetzung der 4-Phenylbutyrsäure (PBA) im Magen nach der Einnahme erfolgt, wird diese bei Glycerolphanylbutyrat erst im Dünndarm durch Pankreaslipasen freigesetzt und in den aktiven Metaboliten Phenylacetat umgewandelt. Dies führt zu einer langsameren und kontinuierlicheren Absorption von PBA im Körper [Häberle 2014, Horizon Pharma Ireland Limited 2017] und einer geringeren Entwicklung des typischen durch Phenylacetat verursachten unangenehmen Körpergeruchs. Außerdem geht die RAVICTI-Therapie mit einer geringeren Natriumbelastung für den menschlichen Organismus einher, als dies unter Natriumphenylbutyrat der Fall ist. Somit können gesundheitsschädliche Natriummengen über 2,3 g (bzw. 1.5 g bei Risikogruppen mit Bluthochdruck) pro Tag [U.S. Department of Health and Human Services 2015] vermieden sowie Nebenwirkungen (wie z. B. gastrointestinale Beschwerden) verringert werden. [Guha 2013] Auch kommt es unter Glycerolphanylbutyrat durch eine bessere Stickstoffbindung sowie Ammoniakkontrolle zu signifikant weniger hyperammonämischen Krisen, als bei Patienten, die mit anderen Therapien behandelt wurden. [European Medicines Agency (EMA) 2015]

Die beträchtlichen Therapieprobleme bei Natriumphenylbutyrat liegen in der Tatsache begründet, dass lebenslänglich große Mengen (40 Tabletten täglich) an schlecht schmeckender Substanz eingenommen werden müssen, welche die Grundsymptome der Erkrankung, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion, noch zusätzlich verstärken. [Mennella 2008] Darüber hinaus sind viele der betroffenen Patienten noch im Neugeborenen- bzw. Kindesalter, wo eine mangelnde Adhärenz insbesondere beim Übergang vom Kindesalter in die Pubertät (der häufig mit starken Wachstumsphasen verbunden ist) zu besonders gravierenden Stoffwechselentgleisungen und einem erhöhten Risiko für katabole Situationen und damit einhergehenden hyperammonämischen Krisen führen kann. [Gardeitchik 2012, Müller-Marbach 2011]

Im Gegensatz dazu bietet Glycerolphanylbutyrat durch die nahezu geschmacks- und geruchsfreie sowie natriumfreie Darreichungsform als Flüssigkeit besonders bei Kindern einen besonders hervorzuhebenden Vorteil [European Medicines Agency (EMA) 2015], da die Anzahl an zu schluckenden Tabletten entfällt und stattdessen nur eine geringe Menge an Suspension geschluckt werden muss. [Guha 2013] Ebenso entfällt – wie unter Natriumphenylbutyrat häufig berichtet – die Applikation mittels Gastrostomieschlauch oder Nasenonde bei besonders geruchssensitiven Patienten. [Brusilow 1996, Kibleur 2014]

Weiterhin zeigt Glycerolphenylbutyrat eine effektivere und stabilere Kontrolle des Ammoniakspiegels im Blut als Natriumphenylbutyrat. Die Reduktion der Ammoniakkonzentration im Blut zeigte sich auch in den Langzeitstudien über 12 Monate. Daraus resultiert eine 11%ige absolute Risikoreduktion bei Patienten unter Glycerolphenylbutyrat, eine hyperammonämische Krise zu erleiden. In den gepoolten Daten zeigte sich sogar eine 50%ige Reduktion (54 unter NaPBA vs. 27 unter GPB) an hyperammonämischen Krisen im Vergleich zur Behandlung mit Natriumphenylbutyrat (vgl. hierzu die RCT-Daten in Modul 4 / Abschnitt 4.3).

Auch bei der weiteren Symptomatik (Übelkeit, Erbrechen, Körpergeruch, Sodbrennen, abdominale Schmerzen, brennendes Gefühl im Mund) ergeben sich Vorteile in der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. In den Studiendaten zeigte sich ein um 12,2–21,0 % erniedrigtes Risiko, die genannten Symptome zu erleiden (vgl. hierzu Modul 4 / Abschnitt 4.3).

Es wird somit davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärzte aufgrund der besseren Anwendbarkeit und der damit zu erwartenden erhöhten Therapieadhärenz einen großen Anteil der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat umstellen werden.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen von Glycerolphenylbutyrat sind in der Produktinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in RAVICTI enthaltenen sonstigen Bestandteile, die Behandlung einer akuten Hyperammonämie, sowie eine potentielle Schwangerschaft genannt. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017] Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile und der Schwere der Erkrankung eine tragende Rolle spielen werden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Therapieabbruchraten aufgrund der lebensbedrohlichen Konsequenzen einer mangelnden Adhärenz keinen nennenswerten Einfluss auf den Versorgungskontext und die geschätzten erwarteten jährlichen Versorgungsanteile haben, da Patienten eine lebenslange Behandlungsdauer haben werden.

Versorgungskontext

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien einen Einfluss auf den Einsatz des Medikamentes haben. Im Bereich der Harnstoffzyklusdefekte ist aktuell nur eine Leitlinie verfügbar, deren Aktualisierung sowie kontinuierliche Anpassung an die neueste Datenlage zur Einreichung des Dossiers noch nicht erfolgt ist. Die Leitlinie wurde seit mehr als fünf Jahren nicht mehr aktualisiert und befindet sich derzeit in Überprüfung. [Häberle 2012] In der aktuell gültigen Fassung wird Natriumphenylbutyrat als eine Behandlungsoption benannt. Für die

Aktualisierung wird aufgrund der beschriebenen Charakteristika eine entsprechende Empfehlung für Glycerolphenylbutyrat erwartet.

Ambulanter und stationärer Bereich

In der Regel werden Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten nicht im niedergelassenen Bereich behandelt, da die Betreuung in spezialisierten Stoffwechsellazentren erfolgt, die häufig an Universitätskliniken angesiedelt sind. Zwar ist es aufgrund der oralen Applikationsform nicht notwendig, die Behandlung stationär durchzuführen. Patienten mit dieser Diagnose werden jedoch meistens zur Notfallbehandlung im Rahmen einer Hyperammonämie stationär in der Klinik aufgenommen. Dafür ist RAVICTI jedoch nicht zugelassen. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017] Deshalb erfolgt hier keine gesonderte Betrachtung des stationären Bereichs. Es ist somit davon auszugehen, dass die Kosten für RAVICTI aufgrund der erwarteten Verordnungen im ambulanten Bereich voll zu Lasten der GKV verordnet werden und nicht in den stationären *Diagnosis-Related-Groups*-Behandlungspauschalen abgedeckt sind, selbst wenn eine Einstellung auf RAVICTI im Nachgang eines stationären Aufenthalts nach einer Notfallbehandlung erfolgt.

Patientenpräferenzen

Sowohl RAVICTI als auch Ammonaps[®] werden oral eingenommen. Die Vorteile von RAVICTI im direkten Vergleich zu Ammonaps[®] sind in der erleichterten Einnahme aufgrund der liquiden Darreichung und der somit signifikant reduzierten Tablettenlast, sowie der verzögerten Freisetzung und der damit langsameren Absorption gegeben (siehe auch *Drug Preferences* Daten [Hyperion Therapeutics 2011a, Hyperion Therapeutics 2011b, Hyperion Therapeutics 2011c, Hyperion Therapeutics 2013]). Insgesamt wird – auch aufgrund der deutlich reduzierten kognitiven Fähigkeiten der betroffenen Patienten – davon ausgegangen, dass der Patient sich der ärztlichen Behandlungsempfehlung anschließen wird. Ebenso sind zahlreiche Patienten noch im Kleinkind- bzw. Kindesalter, so dass die Patientenpräferenzen per se nur indirekt eine Bedeutung haben bzw. über die Eltern mitgeteilt werden können. Im Laufe der nächsten Jahre ist davon auszugehen, dass sowohl von den Betroffenen als auch den behandelnden Ärzten (die sich durch RAVICTI eine Verbesserung bei der Therapieadhärenz erwarten) die deutlich vereinfachte Applikationsform bevorzugt wird und die Patienten nach und nach auf das neue Medikament umgestellt werden.

Erwartete Versorgungsanteile für RAVICTI innerhalb des Anwendungsgebiets „Harnstoffzyklusstörungen“

Aufgrund der therapeutischen Vorteile von RAVICTI wird davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärzte bei den dafür geeigneten Patienten zeitnah auf das neue Präparat umstellen werden. So geht die Swedish Orphan Biovitrum GmbH davon aus, dass bis zum Jahr 2020 ungefähr 80–100 Patienten in Deutschland mit einem Präparat auf Phenylbutyrat-Basis behandelt werden. Für die relevante GKV-Zielpopulation ergibt sich somit eine Spanne

von ca. 70–90 Patienten, was de facto bereits ungefähr der heutigen Anzahl an UCD-Patienten in der GKV, welche mit Ammonaps[®] bzw. Pheburane[®] behandelt werden, entspricht. Aufgrund des sich stetig verbessernden Therapie-Managements und der breiten Verfügbarkeit der notwendigen Medikamente wird somit davon ausgegangen, dass die Patientenzahlen in Deutschland konstant bleiben werden.

Voraussichtlich werden ca. 40–50 % der sich bereits in Behandlung befindenden Patienten auf RAVICTI umgestellt. Diesbezüglich kann von den im Folgenden beschriebenen Annahmen ausgegangen werden.

RAVICTI wird als Therapie bei einem großen Anteil an pädiatrischen Patienten zum Einsatz kommen, die einen gesteigerten therapeutischen Bedarf hinsichtlich der Toleranz, des Geschmacks und der Menge der Dosierung aufweisen. Darüber hinaus dürfte RAVICTI auch bei erwachsenen Patienten verordnet werden, die unter der bereits bestehenden NaPBA-Therapie nicht optimal eingestellt werden konnten. Auch jüngere Kinder sowie Teenager könnten auf RAVICTI umgestellt werden, da die Aspekte der Dosierung und des bitteren Geschmacks für diese Gruppe einen höheren Stellenwert besitzt. Darüber hinaus werden die Behandlungsschemata für diese Patienten auch mit zunehmendem Lebensalter stetig angepasst, so dass ein Wechsel zu RAVICTI im Rahmen dieser Umstellungen erfolgen könnte.

Somit wird die Gruppe der „*early adaptors*“ aus den Patienten bestehen, die eine Intoleranz gegenüber Natriumphenylbutyrat bzw. Compliance-Probleme mit Ammonaps[®] oder Pheburane[®] aufweisen. Dies könnten primär die folgenden Gruppen sein:

- Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Ammonaps[®]/Pheburane[®]
- Kinder, die keine Gastrostomie-Sonde haben und anfällig für Erbrechen aufgrund der aufzunehmenden Menge an Ammonaps[®]/Pheburane[®] sind
- Patienten, die eine starke Aversion hinsichtlich des bitteren Ammonaps[®]-Geschmacks aufweisen
- Neugeborene, die im Rahmen einer Erstlinientherapie behandelt werden.

Ebenfalls darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sich mit Pheburane[®] bereits ein starker Wettbewerber mit verbessertem Geschmack auf dem Markt befindet. Vor dem Hintergrund der aktuellen Erstattungsregularien im deutschen GKV-System – wird sicherlich eine nennenswerte Anzahl der behandelnden Ärzte nicht vorschnell auf RAVICTI wechseln.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter Berücksichtigung des erwarteten Zusatznutzens von RAVICTI geht die Swedish Orphan Biovitrum GmbH davon aus, dass es zu einer zeitnahen Umstellung der Patienten von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphanylbutyrat kommen wird. Die erwartete Patientenpopulation wird sich aufgrund der vorgestellten epidemiologischen Daten nicht nennenswert verändern. Da es sich auch bei Glycerolphanylbutyrat nicht um eine kurative Therapie handelt, ist weiterhin eine lebenslange Medikation mit Glycrolpheylbutyrat erforderlich, sofern keine Lebertransplantation erfolgt, welche wiederum mit einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie einhergeht.

Betrachtet man in diesem Kontext die Verordnungszahlen von INSIGHT Health aus dem Jahr 2015, so entspräche das – bei einer konservativen Umstellungsquote – etwa 45 Patienten im ersten Jahr nach Markteintritt (Tabelle 3-25). Mittelfristig ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patienten unter RAVICTI erhöhen wird, jedoch ist eine genaue Prognose bedingt durch die individuellen Faktoren (wie bereits zuvor beschrieben), die eine Verschreibung beeinflussen, nicht genau abschätzbar.

Tabelle 3-25: Potentielle Adaption von RAVICTI in Deutschland nach Altersgruppen auf Basis der aktuellen Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 [INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016]

	Insight Health 2015	Mögliche Versorgungs- anteile mit RAVICTI	Patienten unter RAVICTI
Insgesamt	109		45
0–11 Jahre	35	80 %	28
12–17 Jahre	20	60 %	12
18 Jahre und älter	52	10 %	5
Alter unbekannt	2	0 %	0

Angesichts des von der Swedish Orphan Biovitrum GmbH avisierten reinen Flaschenpreises von 421,89 € (397,37 € inkl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) bzw. der Starterpackungen in Höhe von 447,18 € (421,26 € inkl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) würde sich somit ein gesamter Jahresumsatz für die GKV im ersten Jahr von etwa 318.508 – 5.906.495 € beziehungsweise 337.657 – 6.261.595 € (untere Spanne: durchschnittliche Körperoberfläche eines 2 Monate alten Mädchens; obere Spanne: durchschnittliche Körperoberfläche eines erwachsenen Mannes) bei 45 Patienten ergeben. Zu beachten ist jedoch, dass sich die Jahrestherapiekosten durchaus niedriger als die Kosten der oberen Spanne belaufen werden, da vorzugsweise Kinder und Jugendliche auf RAVICTI umgestellt werden (siehe Tabelle

3-25). Die dadurch vorhandene geringere Körperoberfläche führt auch folglich zu einem geringeren Verbrauch.

Eine mögliche Adaption von RAVICTI innerhalb der nächsten drei Jahre kann Tabelle 3-26 entnommen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteile von RAVICTI

	Erwartete Versorgungsanteile in den ersten drei Jahren nach Markteintritt	Jahrestherapiekosten in den ersten drei Jahren nach Markteintritt^a
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die im ersten Jahr mit RAVICTI behandelt werden.	ca. 45 Patienten	<u>25 ml Flasche + Schnapdeckel-Adapter:</u> 318.508 €– 5.906.495 € <u>Starterpackungen:</u> 337.657 €– 6.261.595 €
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die im zweiten Jahr mit RAVICTI behandelt werden.	ca. 75 Patienten	<u>25 ml Flasche + Schnapdeckel-Adapter:</u> 530.847 €– 9.844.158 € <u>Starterpackungen:</u> 562.761 €– 10.435.992 €
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die im dritten Jahr mit RAVICTI behandelt werden.	ca. 100 Patienten	<u>25 ml Flasche + Schnapdeckel-Adapter:</u> 707.795 €– 13.125.544 € <u>Starterpackungen:</u> 750.348 €– 13.914.656 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. a: Basis untere Spanne: durchschnittliche Körperoberfläche eines 2 Monate alten Mädchens; obere Spanne: durchschnittliche Körperoberfläche eines erwachsenen Mannes		

Eine verbesserte Compliance mit Glycerolphenylbutyrat kann einen hohen Einfluss auf die Anzahl der Patienten haben, da durch die bessere Adhärenz auch das Risiko für eine hyperammonämische Krise sinkt. In der Folge kann es somit zu einer höheren Lebensqualität und hieraus resultierend möglicherweise auch zu einer erhöhten Lebenserwartung kommen (empirische Belege dafür liegen nach gegenwärtiger Studienlage jedoch nicht vor), was sich auf die Jahrestherapiekosten auswirken könnte. In diesem Kontext ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass durch eine Therapieumstellung von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphenylbutyrat ebenso unterschiedliche Kostenfaktoren vermieden werden können. Eine schlechtere Compliance der Patienten unter Natriumphenylbutyrat kann in der Folge zu einem vermehrten Auftreten an hyperammonämischen Krisen – einhergehend mit einer häufigeren Hospitalisierung – führen. Jede weitere hyperammonämische Krise kann zudem den Krankheitsverlauf der Patienten negativ beeinflussen, z. B. durch entstehende Komorbiditäten sowie eventuell notwendigen Komedikationen und Pflegebedürfnissen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Grundlage für die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, DDD und zusätzliche GKV-Leistungen des im Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittels bilden die Fachinformationen sowie die ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO).

Zur Berechnung des Verbrauchs von RAVICTI wurden Angaben des RKI, sowie des statistischen Bundesamts herangezogen.

Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO®LAUER-Steuer (Stand: 15.02.2018) am 14.02.2018 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Brusilow, S. W., Maestri, N. E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv. Pediatr.* 1996; 43: 127-170.
2. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-313.
3. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015 [online]. Stand: 18.12.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500199268.pdf [Zugriff: 23.03.2017]. 2015.
4. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [online]. Stand: 18.12.2017. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf> [Zugriff: 20.12.2017]. 2017.
5. Gardeitchik, T., Humphrey, M., Nation, J., Boneh, A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics* 2012; 161(2): 328-332.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. Stand: 15.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1349/AM-RL_2016-10-20_iK-2017-02-15_AT-10-01-2017-B2.pdf [Zugriff: 29.03.2017]. 2017.
7. Guha, M. Urea cycle disorder drug approved. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31(4): 274.

8. Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M. et al. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006) [online]. Stand: Juli 2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html> [Zugriff: 04.01.2016]. 2012.
9. Häberle, J., McCandless, S. E. Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2014; 4: 63-70.
10. Horizon Pharma Ireland Limited. RAVICTI: Fachinformation. Stand: 06.2017. 2017.
11. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-005 (Safety Extension): A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension. Final version of 30.11.2011. 2011a.
12. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-007: A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders. Final version of 30.11.2011. 2011b.
13. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. UP 1204-003: A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study Of The Safety And Tolerability Of Hpn-100 (Glyceryl Tri [4 Phenylbutyrate]) Compared To Buphenyl® (Sodium Phenylbutyrate) In Patients With Urea Cycle Disorders. Final version 2.0 (Amendment 1) of 27.06.2011 2011c.
14. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-012 (Safety Extension): A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs). Final version of 19.12.2013. 2013.
15. INSIGHT Health GmbH & Co. KG. Patient Profiles: Sodium phenylbutyrate. Stand: 12.02.2016. 2016.
16. Kibleur, Y., Dobbelaere, D., Barth, M., Brassier, A., Guffon, N. Results from a Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane((R)) (Sodium Phenylbutyrate) taste-masked granules. *Paediatric drugs* 2014; 16(5): 407-415.

17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Ammonaps 500 mg Tabletten 250 St [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018a.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Ammonaps 940 mg/g Granulat 266 g [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018b.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Pheburane 483 mg/g Granulat 174 g [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018c.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EXACTA Med oral/enteral Dispenser Spr.1 ml steril 100Stück [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018d.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EXACTA Med oral/enteral Dispenser Spr.3 ml steril 100Stück [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018e.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EXACTA Med oral/enteral Dispenser Spr.5 ml steril 100Stück [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018f.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EXACTA Med oral/enteral Dispenser Spr.10 ml steril 100Stück [online]. Stand: 15.02.2018. URL: <http://www2.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2018g.
24. Lucane Pharma ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: PHEBURANE [online]. Stand: 29.09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002500/WC500147373.pdf [Zugriff: 14.02.2018]. 2017.
25. Mennella, J. A., Beauchamp, G. K. Optimizing oral medications for children. *Clinical therapeutics* 2008; 30(11): 2120-2132.
26. Müller-Marbach, A. M., Keitel, V., Gobel, T., Jensen, B. E., Gobels, S. et al. Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter. *The clinical spectrum of urea cycle defects in adult patients. Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49(12): 1535-1542.

27. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage [online]. Stand: 2013. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 16.02.2016]. 2013.
28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. Stand: 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> [Zugriff: 29.03.2017]. 2013.
29. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016a.
30. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 940 mg/g Granulat: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.02.2018]. 2016b.
31. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 [online]. Stand: 12.2015. URL: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/> [Zugriff: 14.02.2016]. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Glycerolphenylbutyrat 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) entnommen. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

Anwendungsgebiete

„RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1(CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase I (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH) angewendet, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

RAVICTI muss zusammen mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) angewendet werden. Dies hängt von der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme ab, die für das Wachstum und die Entwicklung erforderlich ist.

Die Tagesdosis sollte individuell entsprechend der Proteintoleranz und der täglich benötigten diätetischen Proteinaufnahme des Patienten angepasst werden.

Die Therapie mit RAVICTI kann lebenslang erforderlich sein, wenn man sich nicht zu einer orthotopen Lebertransplantation entschließt.

Erwachsene und Kinder im Alter von ≥ 2 Monaten bis 18 Jahren

Die empfohlenen Dosierungen für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, und für Patienten, die von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI wechseln, unterscheiden sich.

Der empfohlene tägliche Gesamtdosisbereich von RAVICTI beträgt 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag [5,3 g/m²/Tag bis 12,4 g/m²/Tag), dabei sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Die tägliche Gesamtdosis sollte in gleiche Mengen unterteilt und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. dreimal bis sechsmal täglich). Jede Dosis sollte auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden.

Empfohlene Anfangsdosis für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden:

- 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 $\geq 1,3$ m²

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

Patienten, die von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI umgestellt werden, sollten die RAVICTI-Dosis erhalten, die die gleiche Menge Phenylbutyrsäure enthält. Die Umrechnung ist wie folgt:

- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat-Tabletten (g) x 0,86
- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat-Granulat (g) x 0,81

Dosisanpassung und Überwachung bei Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 2 Monaten bis 18 Jahren:

Die tägliche Dosis sollte entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), der Eiweißtoleranz und der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, die erforderlich ist, um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, individuell angepasst werden. Das diätetische Eiweiß entspricht ungefähr 16 % Stickstoff nach Gewicht. Unter der Annahme, dass ungefähr 47 % des diätetischen Stickstoffs als Abfallstoff ausgeschieden werden und ungefähr 70 % einer gegebenen Dosis 4-Phenylbutyrsäure (PBA) zu Phenylacetylglutamin im Urin (U-PAGN) umgewandelt werden, beträgt eine anfängliche geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis für einen Zeitraum von 24 Stunden 0,6 ml Glycerolphenylbutyrat pro Gramm diätetischen Eiweißes, das im Zeitraum von 24 Stunden aufgenommen wurde, wenn man annimmt, dass der gesamte Abfall-Stickstoff von Glycerolphenylbutyrat umgewandelt und als Phenylacetylglutamin (PAGN) ausgeschieden wird.

Anpassung basierend auf Ammoniak im Plasma

Die Glycerolphenylbutyrat-Dosis sollte so angepasst werden, das ein Ammoniak-Nüchternspiegel im Plasma erreicht wird, der bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter weniger als der Hälfte der oberen Normalgrenze (ONG) entspricht. Bei Kleinkindern und kleinen Kindern (generell unter einem Alter von 6 Jahren), bei denen der Ammoniak-Nüchternspiegel wegen häufiger Fütterungen schlecht zu erheben ist, sollte der erste Ammoniakspiegel am Morgen unter der ONG gehalten werden.

Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin

U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern und um die Compliance zu beurteilen. Jedes über 24 Stunden ausgeschiedene Gramm U-PAGN deckt Abfall-Stickstoff ab, der aus 1,4 g diätetischem Eiweiß gebildet wurde. Wenn die U-PAGN-Ausscheidung nicht ausreicht, um die tägliche diätetische Eiweißaufnahme abzudecken und der Ammoniak-Nüchternspiegel mehr als der Hälfte der empfohlenen ONG entspricht, sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis nach oben korrigiert werden. Für den Umfang der Dosisanpassung sollte die Menge des nicht abgedeckten diätetischen Eiweißes berücksichtigt werden, angezeigt durch den 24-Stunden-U-PAGN-Spiegel und die geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis, die pro Gramm aufgenommenen diätetischen Eiweißes erforderlich ist. Punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter den folgenden Spiegeln können auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels und/oder eine fehlende Compliance hinweisen:

- 9000 Mikrogramm ($\mu\text{g/ml}$) bei Patienten unter einem Alter von 2 Jahren
- 7000 Mikrogramm ($\mu\text{g/ml}$) bei Patienten im Alter von >2 Jahren mit einer KOF von $\leq 1,3$
- 5000 Mikrogramm ($\mu\text{g/ml}$) bei Patienten im Alter von >2 Jahren mit einer KOF von $> 1,3$

Wenn punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter diese Spiegel fallen, ist die Compliance mit dem Arzneimittel und/oder die Wirksamkeit der Anwendung des Arzneimittels (z. B. über eine Ernährungssonde) zu beurteilen. Eine Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis bei behandlungstreuen Patienten ist zu erwägen, um eine optimale Ammoniakkontrolle (innerhalb der normalen Grenzen für Patienten unter einem Alter von 2 Jahren und weniger als der Hälfte der ONG bei älteren Patienten im Nüchternzustand) zu erreichen.

Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma

Symptome von Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohen Ammoniakspiegel oder interkurrente Erkrankungen können Zeichen einer Phenyllessigsäure (PAA)-Toxizität sein (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, PAA-Toxizität). Deshalb kann die Messung der PAA- und PAGN-Spiegel im Plasma zur Steuerung der Dosierung nützlich sein. Es wurde beobachtet, dass das Verhältnis zwischen PAA und PAGN im Plasma (beide gemessen als µg/ml) bei Patienten ohne PAA-Akkumulation generell weniger als 1 ist. Bei Patienten mit einem PAA-PAGN-Verhältnis von über 2,5 kann eine weitere Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis die PAGN-Bildung nicht erhöhen, da die Konjugatreaktion gesättigt ist, selbst wenn die PAA-Konzentrationen im Plasma erhöht werden. In diesen Fällen kann eine Erhöhung der Dosishäufigkeit zu einem niedrigeren PAA-Spiegel im Plasma und PAA-PAGN-Verhältnis führen. Wenn die Glycerolphenylbutyrat-Dosis geändert wird, müssen die Ammoniakspiegel eng kontrolliert werden.

N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel

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

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von > 2 Monaten bis 2 Jahren

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

Kinder von der Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten

Nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für diese Altersgruppe nicht erwiesen ist.

Besondere Populationen

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

In die klinischen Studien mit RAVICTI wurden nicht genügend Studienteilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren aufgenommen, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Studienteilnehmer. Generell sollte die Dosisauswahl für ältere Patienten mit Vorsicht erfolgen und normalerweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnen, um die größere Häufigkeit einer herabgesetzten Funktion von Leber, Niere oder Herz, von Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlenen Dosisbereichs ($4,5 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein. (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit UCD-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt; die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. RAVICTI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vorzugsweise bei der geringsten Dosis beginnen und bleiben, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel im Blut erforderlich ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

RAVICTI sollte mit den Mahlzeiten eingenommen werden und wird über eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen direkt in den Mund gegeben. Das Arzneimittel nicht in ein größeres Volumen einer anderen Flüssigkeit geben und einrühren, da Glycerolphenylbutyrat schwerer als Wasser ist, wodurch es zu einer unvollständigen Anwendung kommen kann. Es wurden Kompatibilitätsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). RAVICTI kann einer geringen Menge Apfelsauce, Ketchup oder Fruchtsaftkonzentrat zugegeben werden und sollte innerhalb von 2 Stunden verwendet werden, wenn es bei Raumtemperatur (25°C) aufbewahrt wird. Das Arzneimittel kann mit medizinischen Zubereitungen (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree und Citrullin) vermischt und innerhalb von 2 Stunden

verwendet werden, wenn es bei Raumtemperatur (25°C) aufbewahrt wird, oder gekühlt bis zu 24 Stunden.

Für den Behandlungsbeginn hält die Apotheke eine Starterpackung bereit, die das Arzneimittel, einen wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche und 7 Applikationsspritzen mit CE-Kennzeichnung geeigneter Größe enthält, um die korrekte Dosis für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben (siehe Abschnitt 6.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Im Anschluss an den Behandlungsbeginn hält die Apotheke eine Standardpackung mit dem Arzneimittel und einem wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche bereit. Zusätzliche Applikationsspritzen mit CE-Kennzeichnung für Zubereitungen zum Einnehmen, die mit dem wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche kompatibel sind, sind in der Apotheke erhältlich.

Die RAVICTI-Flasche durch Hinunterdrücken des Deckels öffnen und diesen nach links drehen. Den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter auf die Flasche schrauben. Die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter stecken. Die Flasche mit aufgesetzter Spritze umdrehen und die entsprechende Menge Glycerolphenylbutyrat in die Applikationsspritze aufziehen. Auf die Applikationsspritze klopfen, um Luftblasen zu entfernen, und sicherstellen, dass die richtige Flüssigkeitsmenge aufgezogen wurde. Flüssigkeit über die Applikationsspritze zugeben oder Applikationsspritze an eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde anschließen. Dieselbe Applikationsspritze sollte für alle an einem Tag verabreichten Dosen verwendet werden. Es ist wichtig sicherzustellen, dass die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zwischen den Dosierungsintervallen sauber und trocken bleibt. Den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche oder die Applikationsspritze zwischen den täglichen Dosen nicht spülen, da Glycerolphenylbutyrat durch den Kontakt mit Wasser abgebaut wird. Die Flasche nach Gebrauch gut mit der befestigten Kappe des wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapters verschließen. Nach der letzten Dosis des Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden. Der wiederverschließbare Schnappdeckel-Adapter sollte entsorgt werden, wenn die Flasche leer ist oder 3 Tage nach dem Öffnen der Flasche, auch wenn diese nicht leer ist. Ein neuer wiederverschließbarer Schnappdeckel-Adapter sollte für jede neu geöffnete Flasche verwendet werden.

RAVICTI kann bei Patienten, die das Arzneimittel nicht schlucken können, auch über medizinische nasogastrale oder Gastrostomiesonden aus Silikon mit CE-Kennzeichnung gegeben werden.

Weitere Informationen zur Art der Anwendung und zu Studien über Kompatibilität/Gebrauchsstabilität, siehe Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Vorbereitung für die Anwendung über eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde:

In-vitro-Studien mit Evaluierung der prozentualen Wiedergewinnung der Gesamtdosis nach Anwendung mit nasogastralen, nasojejunalen oder Gastrostomiesonden zeigten, dass die prozentuale wiedergewonnene Dosis > 99 % für Dosen > 1 ml und 70 % für eine Dosis von 0,5 ml war. Patienten, die Flüssigkeiten schlucken können, sollten RAVICTI oral einnehmen, auch wenn sie eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde haben. Für Patienten, die Flüssigkeiten nicht schlucken können, kann jedoch eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomiesonde für die Anwendung von RAVICTI wie folgt verwendet werden:

- Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwenden, um die verschriebene Dosis RAVICTI aus der Flasche aufzuziehen.
- Die Spitze der Applikationsspritze auf den Ansatz der nasogastralen/Gastrostomiesonde stecken.
- RAVICTI unter Verwendung des Kolbens der Applikationsspritze in die Sonde geben.
- Einmal mit 10 ml Wasser oder einer medizinischen Zubereitung spülen und die Flüssigkeit nach der Anwendung ablaufen lassen.

Aufgrund der geringen Wiedergewinnung der Dosis wird nicht empfohlen, eine Dosis von 0,5 ml oder weniger über eine nasogastrale, nasojejunale oder Gastrostomiesonde zu geben.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.
- Behandlung einer akuten Hyperammonämie.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selbst während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat kann es bei einem Teil der Patienten zu einer akuten Hyperammonämie einschließlich einer hyperammonämischen Enzephalopathie kommen.

Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption

Exokrine Pankreasenzyme hydrolysieren Glycerolphenylbutyrat im Dünndarm und trennen den aktiven Bestandteil, Phenylbutyrat, von Glycerol. Dieser Vorgang ermöglicht es, dass Phenylbutyrat in den Kreislauf resorbiert wird. Verringerte oder fehlende Pankreasenzyme oder Darmerkrankungen mit Folge einer Fett-Malabsorption können zu einer reduzierten oder fehlenden Verdauung von Glycerolphenylbutyrat und/oder Resorption von Phenylbutyrat und somit zu einer verminderten Kontrolle des Ammoniaks im Plasma führen. Bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption sollten die Ammoniakspiegel eng überwacht werden.

Neurotoxizität

Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.

Wenn die Symptome Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohe Ammoniakspiegel oder andere Erkrankungen vorliegen, müssen die PAA und PAA-PAGN im Plasma gemessen werden und eine Reduktion der Glycerolphenylbutyrat-Dosierung in Erwägung gezogen werden, oder die Häufigkeit der Dosierung ist zu erhöhen, wenn der PAA-Spiegel 500 µg/l überschreitet und das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma über 2,5 ist.

Überwachung und Labortests

Die tägliche Dosis sollte entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), dem Aminosäureprofil, der Eiweißtoleranz und der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, die erforderlich ist, um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, individuell angepasst werden. Ergänzende Aminosäure-Formulierungen können erforderlich sein, um die essentiellen Aminosäuren und verzweigtkettigen Aminosäuren im Normalbereich zu halten. Eine weitere Anpassung kann auf der Überwachung von Ammoniak im Plasma, Glutamin, U-PAGN und/oder PAA und PAGN im Plasma sowie dem Verhältnis von PAA und PAGN im Plasma basieren (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen

Kortikosteroide

Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zum Abbau von Körpereiwweiß führen und die Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn Kortikosteroide und Glycerolphenylbutyrat gleichzeitig angewendet werden.

Valproinsäure und Haloperidol

Hyperammonämie kann durch Haloperidol und Valproinsäure induziert werden. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn die Anwendung von Valproinsäure und Haloperidol bei UCD-Patienten erforderlich ist.

Probenecid

Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Schwangerschaft

RAVICTI sollte während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erforderlich (siehe Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Glycerol

Glycerolphenylbutyrat enthält bei Anwendung der maximalen empfohlenen Dosis weniger als 0,5 g Glycerol pro Dosis.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Lipase hemmen, ist Vorsicht geboten, da Glycerolphenylbutyrat von Verdauungslipase in 4-Phenylbutyratsäure (PBA) und Glycerol hydrolysiert wird. Dies kann mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Lipaseinhibitoren und mit Lipase in Pankreasenzym-Ersatztherapien assoziiert sein.

Eine potentielle Wirkung auf das CYP2D6-Isoenzym kann nicht ausgeschlossen werden, und Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP2D6-Substrate handelt.

Es wurde gezeigt, dass Glycerolphenylbutyrat und seine Metaboliten, PAA und PBA, in-vivo schwache Induktoren des CYP3A4-Enzyms sind. Die In-vivo-Exposition mit Glycerolphenylbutyrat hat zu einer herabgesetzten systemischen Exposition mit Midazolam von ungefähr 32 % und zu einer vermehrten Exposition mit dem 1-Hydroxy-Metaboliten von Midazolam geführt, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Dosierung mit Glycerolphenylbutyrat zu einer CYP3A4-Induktion führt. Das Potenzial für die Wechselwirkung von Glycerolphenylbutyrat als CYP3A4-Induktor und Mittel, die vorwiegend über den CYP3A4-Pfad metabolisiert werden, ist möglich. Deshalb können therapeutische Wirkungen und/oder Metabolitspiegel von Arzneimitteln, einschließlich einiger oraler Kontrazeptiva, die Substrate für dieses Enzym sind, nach der gleichzeitigen Anwendung mit Glycerolphenylbutyrat reduziert sein, und ihre vollständige Wirkung kann nicht garantiert werden.

Andere Arzneimittel, wie Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol und Probenecid, können potenziell die Ammoniakspiegel beeinflussen, siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Wirkungen von Glycerolphenylbutyrat auf andere CYP-Isoenzyme wurden nicht beim Menschen untersucht und können nicht ausgeschlossen werden.

Kompatibilitätsstudien haben für Glycerolphenylbutyrat in der Praxis chemische und physikalische Stabilität mit den folgenden Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln gezeigt: Apfelsaft, Ketchup, Fruchtsaftkonzentrat und 5 medizinische Zubereitungen (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree und Citrullin), die typischerweise von UCD-Patienten konsumiert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen in gebärfähigem Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Hinsichtlich der Anwendung von Glycerolphenylbutyrat bei schwangeren Frauen sind die Daten begrenzt.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycerolphenylbutyrat oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verzichtet werden soll bzw. ob die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Glycerolphenylbutyrat hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität oder reproduktive Funktion bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Es gibt keine Daten bezüglich der Fertilität beim Menschen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu Schwindelgefühlen

und Kopfschmerzen führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, während bei ihnen diese Nebenwirkungen bestehen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Nebenwirkungen basierte auf der Exposition bei 114 UCD-Patienten (65 Erwachsene und 49 Kinder im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) mit Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG oder HHH über 4 kurzfristige und 3 langfristige klinische Studien hinweg, in denen 90 Patienten eine Zeitdauer von 12 Monaten abschlossen (mediane Exposition: 51 Wochen).

Zu Beginn der Behandlung können Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall und/oder Kopfschmerzen auftreten; diese Reaktionen verschwinden üblicherweise innerhalb weniger Tage, auch wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %) waren Durchfall, Flatulenz und Kopfschmerzen (jeweils 8,8 %), verminderter Appetit (7,0 %), Erbrechen (6,1 %), sowie Müdigkeit, Übelkeit und abnormer Hautgeruch (jeweils 5,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nachfolgend nach Organsystem und Häufigkeit genannt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig (> 1/10), häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis < 1/100), selten ($\geq 1/10000$ bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Jede bei einem Patienten berichtete Nebenwirkung erfüllte die Kriterien für „gelegentlich“. Wegen der Seltenheit der UCD-Population und der geringen Größe der Datenbank der Sicherheitspopulation des Arzneimittels (N = 114) ist die Häufigkeit für seltene und sehr seltene Arzneimittelnebenwirkungen nicht bekannt.

Tabelle 3-27: Auflistung der Nebenwirkungen

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastrointestinale virale Infektion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, vermehrter Appetit
	Gelegentlich	Hypalbuminämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abneigung gegen Speisen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Dysgeusie, Lethargie, Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Sprachstörung
	Gelegentlich	Verwirrheitszustand, depressive Stimmung
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Ventrikuläre Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Epistaxis, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Flatulenz, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz
	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhldrang, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallenblasenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Abnormer Hautgeruch, Akne
	Gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose, juckender Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, Gelenksschwellung, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, Plantarfasziitis

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Blasenschmerzen
Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Metrorrhagie
	Gelegentlich	Amenorrhöe, unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, peripheres Ödem
	Gelegentlich	Hunger, Pyrexie
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Erhöhung der Alaninamino-Transferase, vergrößerte Anionenlücke, verminderte Lymphozytenzahl, vermindertes Vitamin D
	Gelegentlich	Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut, Erhöhung der Triglyceride im Blut, auffälliges Elektrokardiogramm, Erhöhung der Lipoproteine geringer Dichte, Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen, die während der langfristigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bei pädiatrischen Patienten häufiger berichtet wurden als bei erwachsenen, umfassten Oberbauchschmerzen (3 von 49 pädiatrischen [6,1 %] gegenüber 1 von 51 erwachsenen Patienten [2,0 %]) und vergrößerte Anionenlücke (2 von 49 pädiatrischen [4,1 %] gegenüber 0 von 51 erwachsenen Patienten [0 %]).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Überdosierung

PAA, der aktive Metabolit von Glycerolphenylbutyrat, ist mit Zeichen und Symptomen von Neurotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und könnte bei Patienten akkumulieren, die eine Überdosis erhalten. Im Fall einer Überdosis sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und der Patient sollte auf alle Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) [European Medicines Agency (EMA) 2015] ist im Anhang II diesbezüglich folgendes ausgeführt:

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind):

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
Herefordshire
HR3 5PG
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen „ Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR [European Medicines Agency (EMA) 2015] ist im Anhang II diesbezüglich folgendes ausgeführt:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-28: Durchzuführende Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS):</p> <p>Multizentrisches, prospektives, nichtinterventionelles Register für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, die mit Glycerolphenylbutyrat behandelt werden, zur Erfassung demografischer Merkmale der Patienten und zur Dokumentation der langfristigen Sicherheit und klinischen Ergebnisse.</p>	<p>Der Studienabschlussbericht wird Ende Juli 2030 erwartet.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem EU-Risk-Management-Plan (RMP) des EPAR [European Medicines Agency (EMA) 2015] entnommen:

Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige, identifizierte Risiken	Effekte auf den Gastrointestinaltrakt
Wichtige, potentielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat) • Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion • Überdosierung • Karzinogenität • Beeinträchtigung der Fertilität • Zulassungsüberschreitende Anwendung (<i>off label use</i>) • Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption
Fehlende oder ungenügende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion • Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei unreifen Frühgeborenen und Neugeborenen • Anwendung bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren • Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)-Mangel • Langfristige Sicherheit • Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel

Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzplan

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
<p>Unverblindete Studie zur Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat (GPB; RAVICTI) bei Kindern mit Harnstoffzyklusstörungen und einem Alter von unter zwei Jahren (Klinische Studie HPN-100-009)^a</p> <p>Kategorie: 3</p>	<p>Untersuchung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität von Glycerolphenylbutyrat bei Kindern mit einer Harnstoffzyklusstörung ab der Geburt bis zu einem Alter von unter zwei Monaten mit einer Verlängerung bis zum Alter von 24 Monaten</p>	<p>Sicherheits- und andere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von hyperammonämischen Krisen während der ersten sechs Monate RAVICTI-Therapie • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen • Aminosäurenprofil inklusive Glutamin, Glutamat und verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) • Wachstum und Entwicklung bewertet als Standardabweichung/Z-Transformation für Größe (oder Länge), Gewicht, BMI und BSA und der Veränderung dieser Parameter im Verlauf der Zeit 	gestartet	Dezember 2018

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
		<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit des Gebrauchs einer (transnasalen) Magensonde zur Verabreichung der Medikamente zur Behandlung der Harnstoffzyklusstörung • Veränderung der wöchentlichen Mittel- und Maximalwerte des Ammoniumlevels bei Probanden, die einen Ammoniumspiegel über dem oberen Mittelwert während der Zeit vor Einschluss in die Studie hatten, im Vergleich zu Werten während der HPN-100 Therapie • Schmackhaftigkeit 		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
<p>Nichtinterventionelles, multizentrisches Beobachtungsregister von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (HPN-100-014)</p> <p>Kategorie: 3</p> <p>Eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Crossover-Studie zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Ammoniumkontrolle unter RAVICTI (Glycerolphenylbutyrat (GBP) Flüssigkeit zur oralen Einnahme und Natriumphenylbutyrat (NaPBA) Therapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, welche bisher nicht mit Phenylbutyrat behandelt wurden (Studiennummer HPN-100-021)</p> <p>Kategorie: 3</p>	<p>Die Studie adressiert die Sicherheitsbedenken bezüglich Wachstum und neurokognitiver Entwicklung und soll Daten zum Vergleich der Effektivität bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen liefern</p> <p>Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Kontrolle des Ammoniumhaushalts von bzw. durch RAVICTI und Natriumphenylbutyrat (NaPBA) bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, welche zur Zeit nicht mit Phenyllessigsäure Prodrugs behandelt werden.</p>	<p>Crossover Endpunkte:</p> <p><i>Primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutammonium <p><i>Sekundär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung unerwünschter Ereignisse • Medikamentenvorlieben <p><i>Explorativ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Symptome der Harnstoffzyklusstörung <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p><i>Primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutammonium inklusive hyperammonämischer Krisen (HAC) <p><i>Sekundär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in der Skala für 	<p>geplant</p>	<p>März 2017</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
		den klinischen Gesamteindruck CGI (Prüfarzt und Patient) <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung unerwünschter Ereignisse <i>Explorativ</i> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen 		
Europäisches Post-Marketing Register für RAVICTI in Zusammenarbeit mit dem E-IMD Kategorie: 1	Zusätzlich zu Daten, die bereits durch das E-IMD gesammelt werden, wird das Register Information zur langfristigen Sicherheit von RAVICTI, zur Inzidenz und Art von Krebserkrankungen in der Patientenpopulation, Toxizität von PAA, der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und der Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sammeln.	<ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Sicherheit • Karzinogenität • Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat) Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 	geplant	Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR eingereicht Finaler Studienbericht geplant für Juli 2030

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
	<p>Das Register wird des Weiteren die Sicherheit und Effektivität von RAVICTI bei Patientengruppen adressieren, die bisher nicht in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen wurden. Das Register wird auch pädiatrische Patienten einschließen.</p> <p>Es ist geplant, ungefähr 100 Patienten in das Register einzuschließen.</p>			
a: Protokoll HPN-100-009 wurde konzipiert, um das PDCO PIP Agreement zu adressieren. (EMA-000297-PIP02-12M01)				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-31: Risikominimisierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Effekte auf den Gastrointestinaltrakt	<p>SmPC, Kapitel 4.8</p> <p>Häufige Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts Flatulenz, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz</p> <p>Seltene unerwünschte gastrointestinale Arzneimittelwirkungen Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhldrang, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis</p>	Keine
Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat)	<p>SmPC, Kapitel 4.2</p> <p><u>Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma</u></p> <p>Symptome von Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohen Ammoniakspiegel oder interkurrente Erkrankungen können Zeichen einer Phenyllessigsäure (PAA)-Toxizität sein (siehe Abschnitt 4.4, PAA-Toxizität). Deshalb kann die Messung der PAA- und PAGN-Spiegel im Plasma zur Steuerung der Dosierung nützlich sein. Es wurde beobachtet, dass das Verhältnis zwischen PAA und PAGN im Plasma (beide gemessen als µg/ml) bei Patienten ohne PAA-Akkumulation generell weniger als 1 ist. Bei Patienten mit einem PAA-PAGN-Verhältnis von über 2,5 kann eine weitere Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis die PAGN-Bildung nicht erhöhen, da die Konjugatreaktion gesättigt ist, selbst wenn die PAA-Konzentrationen im Plasma erhöht werden. In diesen Fällen kann eine Erhöhung der Dosis zu einem niedrigeren PAA-Spiegel im Plasma und PAA-PAGN-Verhältnis führen. Wenn</p>	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>die Glycerolphenylbutyrat-Dosis geändert wird, müssen die Ammoniakspiegel eng kontrolliert werden.</p> <p><u>Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin</u></p> <p>U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern und um die Compliance zu beurteilen. Jedes über 24 Stunden ausgeschiedene Gramm U-PAGN deckt Abfall-Stickstoff ab, der aus 1,4 g diätetischem Eiweiß gebildet wurde. Wenn die U-PAGN-Ausscheidung nicht ausreicht, um die tägliche diätetische Eiweißaufnahme abzudecken und der Ammoniak-Nüchternspiegel mehr als der Hälfte der empfohlenen ONG entspricht, sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis nach oben korrigiert werden. Für den Umfang der Dosisanpassung sollte die Menge des nicht abgedeckten diätetischen Eiweißes berücksichtigt werden, angezeigt durch den 24-Stunden-U-PAGN-Spiegel und die geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis, die pro Gramm aufgenommenen diätetischen Eiweißes erforderlich ist.</p> <p>Punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter den folgenden Spiegeln können auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels und/oder eine fehlende Compliance hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten unter einem Alter von 2 Jahren • 7000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten im Alter von >2 Jahren mit einer KOF von ≤1,3 • 5000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten im Alter von >2 Jahren 	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>mit einer KOF von >1,3</p> <p>Wenn punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter diese Spiegel fallen, ist die Compliance mit dem Arzneimittel und/oder die Wirksamkeit der Anwendung des Arzneimittels (z. B. über eine Ernährungssonde) zu beurteilen und eine Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis bei behandlungstreuen Patienten zu erwägen, um eine optimale Ammoniakkontrolle (innerhalb der normalen Grenzen für Patienten unter einem Alter von 2 Jahren und weniger als der Hälfte der ONG bei älteren Patienten im Nüchternzustand) zu erreichen.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.4 <u>Neurotoxizität</u></p> <p>Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.</p> <p>Wenn die Symptome Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohe Ammoniakspiegel oder andere Erkrankungen vorliegen, müssen die PAA und PAA-PAGN im Plasma gemessen werden und eine Reduktion der Glycerolphenylbutyrat-Dosierung in Erwägung</p>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>gezogen werden, oder die Häufigkeit der Dosierung ist zu erhöhen, wenn der PAA-Spiegel 500 µg/l überschreitet und das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma über 2,5 ist.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.9</p> <p>PAA, der aktive Metabolit von Glycerolphenylbutyrat, ist mit Zeichen und Symptomen von Neurotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC) und könnte bei Patienten akkumulieren, die eine Überdosis erhalten. Im Fall einer Überdosis sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und der Patient sollte auf alle Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (GPB betreffend)	<p>SmPC, Kapitel 4.5</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Lipase hemmen, ist Vorsicht geboten, da Glycerolphenylbutyrat von Verdauungslipase in 4-Phenylbutyratsäure (PBA) und Glycerol hydrolysiert wird. Dies kann mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Lipaseinhibitoren und mit Lipase in Pankreasenzym-Ersatztherapien assoziiert sein.</p> <p>Eine potentielle Wirkung auf das CYP2D6-Isoenzym kann nicht ausgeschlossen werden, und Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP2D6-Substrate handelt.</p> <p>Es wurde gezeigt, dass Glycerolphenylbutyrat und seine Metaboliten,</p>	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>PAA und PBA, in-vivo schwache Induktoren des CYP3A4-Enzyms sind. Die In-vivo-Exposition mit Glycerolphenylbutyrat hat zu einer herabgesetzten systemischen Exposition mit Midazolam von ungefähr 32 % und zu einer vermehrten Exposition mit dem 1-Hydroxy-Metaboliten von Midazolam geführt, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Dosierung mit Glycerolphenylbutyrat zu einer CYP3A4-Induktion führt. Das Potenzial für die Wechselwirkung von Glycerolphenylbutyrat als CYP3A4-Induktor und Mittel, die vorwiegend über den CYP3A4-Pfad metabolisiert werden, ist möglich. Deshalb können therapeutische Wirkungen und/oder Metabolitspiegel von Arzneimitteln, einschließlich einiger oraler Kontrazeptiva, die Substrate für dieses Enzym sind, nach der gleichzeitigen Anwendung mit Glycerolphenylbutyrat reduziert sein, und ihre vollständige Wirkung kann nicht garantiert werden.</p> <p>Wirkungen von Glycerolphenylbutyrat auf andere CYP-Isoenzyme wurden nicht beim Menschen untersucht und können nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Ammonium betreffend)</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.4 <i>Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen</i> <i>Kortikosteroide</i></p> <p>Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zum Abbau von Körpereiweiß führen und die Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn Kortikosteroide und Glycerolphenylbutyrat gleichzeitig angewendet werden.</p>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Valproinsäure und Haloperidol</i></p> <p>Hyperammonämie kann durch Haloperidol und Valproinsäure induziert werden. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn die Anwendung von Valproinsäure und Haloperidol bei UCD-Patienten erforderlich ist.</p> <p><i>Probenecid</i></p> <p>Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlene Dosisbereichs (4,5 ml/m²/Tag) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein. (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).</p> <p>SmPC, Kapitel 5.2 <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> In einer Studie mit Patienten mit klinisch dekompensierter Zirrhose und hepatischer Enzephalopathie (Child-Pugh B und C) war die mittlere C_{max} von PAA 144 µg/ml (Bereich: 14 bis 358 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 6 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich, während die mittlere C_{max} von PAA 292 µg/ml (Bereich: 57 bis 655 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 9 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich betrug. Das Verhältnis der Mittelwerte für PAA zu PAGN bei allen Patienten, die mit 6 ml BID</p>	<p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>dosiert wurden, reichte von 0,96 bis 1,28 und für Patienten, die mit 9 ml zweimal täglich dosiert wurden, reichte es von 1,18 bis 3,19. Nach mehreren Dosen war eine PAA-Konzentration von >200 µg/l mit einem Verhältnis der Plasmakonzentrationen von PAA zu PAGN von über 2,5 assoziiert.</p> <p>Diese Befunde deuten allesamt darauf hin, dass die Konversion von PAA zu PAGN bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gestört sein kann und dass ein Verhältnis von PAA zu PAGN von >2,5 Patienten mit Risiko für erhöhte PAA-Spiegel identifiziert.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Es wurden keine Studien mit UCD-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt; die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. RAVICTI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vorzugsweise bei der geringsten Dosis beginnen und bleiben, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel im Blut erforderlich ist.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.4 <u>Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen</u> <i>Probenecid</i></p> <p>Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von</p>	<p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.</p> <p>SmPC, Kapitel 5.2 <i>Eingeschränkte Nierenfunktion</i></p> <p>Die Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich derer mit Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) oder Patienten mit Hämodialyse, wurde nicht untersucht.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Anwendung während der Schwangerschaft</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.4 <i>Schwangerschaft</i></p> <p>RAVICTI sollte während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erforderlich, siehe Abschnitt 4.6 der SmPC.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.6 <i>Schwangerschaft</i></p> <p>Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Hinsichtlich der Anwendung von Glycerolphenylbutyrat bei schwangeren Frauen sind die Daten begrenzt.</p> <p>Die Anwendung von Glycerolphenylbutyrat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht</p>	<p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	verhüten, wird nicht empfohlen. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	
Anwendung während der Stillzeit	SmPC, Kapitel 4.6 <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Glycerolphenylbutyrat oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verzichtet werden soll bzw. ob die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	Keine
Überdosierung	SmPC, Kapitel 4.9 PAA, der aktive Metabolit von Glycerolphenylbutyrat, ist mit Zeichen und Symptomen von Neurotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 4.4) und könnte bei Patienten akkumulieren, die eine Überdosis erhalten. Im Fall einer Überdosis sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und der Patient sollte auf alle Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Karzinogenität	<p>SmPC, Kapitel 5.3 <u>Karzinogenität</u> Inzidenz des pankreatischen Azinuszell-Adenoms, -Karzinoms und kombiniert -Adenoms oder -Karzinoms bei männlichen und weiblichen Tieren in Dosen, die 4,7- und 8,4-mal der Dosis bei erwachsenen Patienten entsprechen (6,87 ml/m²/Tag, basierend auf den kombinierten AUCs für PBA und PAA). Die Inzidenz der folgenden Tumore war bei weiblichen Ratten ebenfalls erhöht: Follikuläres Schilddrüsen-Adenom, -Karzinom und kombiniert -Adenom oder -Karzinom, kombiniert Adenom oder Karzinom der Nebennierenrinde, zervikales Schwannom, uteriner endometrialer Stroma-Polyp und kombiniert -Polyp oder Sarkom.</p> <p>Glycerolphenylbutyrat war in einer 26-wöchigen Mausstudie bei Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag nicht tumorigen.</p> <p>Glycerolphenylbutyrat wurde in einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsstudien untersucht und zeigte keine genotoxische Aktivität.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Beeinträchtigung der Fertilität	<p>SmPC, Kapitel 4.6 <u>Fertilität</u> Glycerolphenylbutyrat hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität oder reproduktive Funktion bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Es gibt keine Daten bezüglich der Fertilität beim Menschen.</p>	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>SmPC, Kapitel 5.3 <u>Beeinträchtigung der Fertilität</u> Glycerolphenylbutyrat hatte bei männlichen und weiblichen Ratten bei klinischen Expositionswerten keine Auswirkung auf die Fertilität oder reproduktive Funktion ; bei oralen Dosen von bis zu ungefähr dem Siebenfachen der Dosis bei erwachsenen Patienten wurde jedoch sowohl eine maternale als auch eine männliche Toxizität beobachtet, und die Anzahl der nicht lebensfähigen Embryos war erhöht. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Zulassungsüber-schreitende Anwendung (<i>off label use</i>)</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.1 <u>Anwendungsgebiete</u> RAVICTI wird als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH) angewendet, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienenergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.</p>	<p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	
Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption	<p>SmPC, Kapitel 4.4</p> <p>Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption Exokrine Pankreasenzyme hydrolysieren Glycerolphenylbutyrat im Dünndarm und trennen den aktiven Bestandteil, Phenylbutyrat, von Glycerol. Dieser Vorgang ermöglicht es, dass Phenylbutyrat in den Kreislauf resorbiert wird. Wenige oder fehlende Pankreasenzyme oder Darmerkrankungen mit Folge einer Fett-Malabsorption können zu einer reduzierten oder fehlenden Verdauung von Glycerolphenylbutyrat und/oder Resorption von Phenylbutyrat und einer verminderten Kontrolle des Ammoniaks im Plasma führen. Bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption sollten die Ammoniakspiegel eng überwacht werden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Anwendung bei unreifen Frühgeborenen und Neugeborenen	<p>SmPC, Kapitel 4.2</p> <p><i><u>Kinder und Jugendliche Kinder von der Geburt bis zum Alter von <2 Monaten</u></i></p> <p>Nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für diese Altersgruppe nicht erwiesen ist.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Anwendung bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren	<p>SmPC, Kapitel 4.2</p> <p>Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) In die klinischen Studien mit RAVICTI wurden nicht genügend Studienteilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren aufgenommen, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Studienteilnehmer. Generell sollte die Dosisauswahl für</p>	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>ältere Patienten mit Vorsicht erfolgen und normalerweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnen, um die größere Häufigkeit einer herabgesetzten Funktion von Leber, Niere oder Herz, von Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien widerzuspiegeln.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)-Mangel</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.2 N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel sind nicht erwiesen. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	<p>Keine</p>
<p>Langfristige Sicherheit</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u><i>N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel</i></u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel sind nicht erwiesen. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	<p>Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben basieren auf den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung in der SmPC zu RAVICTI (Glycerolphenylbutyrat). Als weitere Quellen wurden die Zulassungsdokumente, wie zum Beispiel der EPAR, herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Ravicti. EMA/676925/2015 [online]. Stand: 24.09.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf [Zugriff: 29.12.2015]. 2015.
2. Horizon Pharma Ireland Limited. RAVICTI: Fachinformation. Stand: 06.2017. 2017.