Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

Harnstoffzyklusstörungen
(Urea Cycle Disorders; UCDs)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 15
Abkürzungsverzeichnis ... 27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 31
4.2 Methodik ... 70
4.2.1 Fragestellung ... 70
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 72
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 78
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 78
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 78
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 80
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 81
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 82
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 85
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 85
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 86
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 97
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 99
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 100
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 113
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 121
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 131
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 162
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 166
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 167
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität – RCT ... 167
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT ... 173
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 214
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 229

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 284
4.3.1.3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 285
4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT sowie weitere vergleichende Studien ... 295
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT sowie weiteren vergleichenden Studien ... 372
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 394
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 412
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 412
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 412
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 412
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 413
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 413
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 416
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 416
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 416
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 417
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 418
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 418
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 419
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 419
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 419
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 420
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 421
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 421
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 421
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 422
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 423
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 423
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 427
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 462
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 462
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 462
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 462
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 463
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 463
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 465
4.7 Referenzliste ... 479
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 492
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 497

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 499
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 503
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 517
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 529

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 33
Tabelle 4-2: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien 40
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen auf Basis der Studienpopulationen Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat 53
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien 73
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Studien 109
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere vergleichende Studien 112
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere vergleichende Studien 122
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-12: Studienpool – weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-15: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten 135
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere vergleichende Kurzzeitstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Safety*-Population 137
Tabelle 4-18: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten – Studie UP-1204-003 138
Tabelle 4-19: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten – Studie HPN-100-005 140

Tabelle 4-20: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der Studie HPN-100-012 gegeben wurde 141
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere vergleichende Langzeitstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Safety*-Population 142
Tabelle 4-22: Gegenüberstellung der Vergleichbarkeit aller vier Kurzzeitstudien 153
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der Charakteristika zur Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext 159
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 163
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“ 168
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Todesfälle“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 169
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ 173
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 174
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-37: Zeitpunkte zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut 178
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ 180
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 182

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-43: Operationalisierung von des Endpunkts „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ ... 185
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 186
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) (Kinder 5-18 Jahre)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 188
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF-P) (Kinder 2-5 Jahre und 11 Monate)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 193
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ 199
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 200
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 201
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“..... 207
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 209
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 210
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“..... 214

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 215
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ 219
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 220
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Selbsteinschätzung“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Einschätzung durch ein Elternteil“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 229
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 232
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ 238
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 240

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) für die Studie HPN-100-006“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Flatulenz“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 246
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 249
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 255
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 256
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik“ 262
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Symptomatik“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 263
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264
Tabelle 4-94: Zeitpunkte zur Bestimmung der Symptomatik der Erkrankung, welche im Zusammenhang mit der Behandlung steht 266
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/ Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Tabelle 4-103: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung der nachfolgend tabellarisch dargestellten a posteriori definierten Subgruppenanalysen 296

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [early onset] vs. > 30 Tage [late onset])“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 303

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 304

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 305

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den

Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 314

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der körperlichen Komponente“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 316

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der mentalen Komponente“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 318

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 327

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 335

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den

Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 340

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 343

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 344

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 348

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 350

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 356

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 364

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 366

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 370

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen auf Basis der Studienpopulationen Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat 382

Tabelle 4-150: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien. 398

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 413

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 413

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 414

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 414

Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 415

Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 417

Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 418

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 418

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 421

Tabelle 4-160: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien 449

Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 462

Tabelle 4-162: Suche in Studienregistern - RCT 503
Tabelle 4-163: Suche in Studienregistern – weitere Studien 511
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HPN-100-006 518
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-006 530
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UP-1204-003 539
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-005 546
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-005SE 553
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-007 561
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-012 569
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-012SE 576

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] 96

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns der randomisiert, kontrollierten Studie HPN-100-006 144

Abbildung 4: Studiendesign der *open-label, switch-over*-Studie UP-1204-003 146

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns der *fixed-sequence, open-label, switch-over* Phase-II-Studie HPN-100-005 (einschließlich *Safety*-Extension HPN-100-005SE) 147

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns der *switch-over, open-label,* Phase III-Studie HPN-100-012 (einschließlich *Safety*-Extension HPN-100-012SE) 150

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Verhältnis der geometrischen Mittel) 179

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 184

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) - Hemmen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 195

Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Umstellen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 195

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Emotionale Kontrolle“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 195

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Initiative“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 195

Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Arbeitsgedächtnis“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 196

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Ordnen/Organisieren“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 196

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Planen/Strukturieren“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 196

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Überprüfen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 196

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 197

Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 197

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 197

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 205

Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 206

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 212

Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 227

Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 227

Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 227

Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 227

Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 228

Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 228

Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 236

Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 236

Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 237

Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 244

Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 244

Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 244

Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 253

Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 253

Abbildung 37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 254

Abbildung 38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 261

Abbildung 39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 276

Abbildung 40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 277

Abbildung 41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 277

Abbildung 42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 278

Abbildung 43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 278

Abbildung 44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 279

Abbildung 45: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 279

Abbildung 46: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 280

Abbildung 47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 280

Abbildung 48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 281

Abbildung 49: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 281

Abbildung 50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 282

Abbildung 51: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 282

Abbildung 52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 283

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ 285

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ 286

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Behandlung 287

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Behandlung 288

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Natriumphenylbutyrat im Anschluss an Glycerolphenylbutyrat 289

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Glycerolphenylbutyrat im Anschluss an Natriumphenylbutyrat 290

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Gesamt 291

Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Natriumphenylbutyrat im Anschluss an Glycerolphenylbutyrat 292

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Glycerolphenylbutyrat im Anschluss an Natriumphenylbutyrat 293

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Gesamt 294

Abbildung 63: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 299

Abbildung 64: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 300

Abbildung 65: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 301

Abbildung 66: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 302

Abbildung 67: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 303

Abbildung 68: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 304

Abbildung 69: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 305

Abbildung 70: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-

Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 306

Abbildung 71: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 307

Abbildung 72: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)– Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 308

Abbildung 73: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 311

Abbildung 74: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 311

Abbildung 75: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 313

Abbildung 76: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 313

Abbildung 77: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 314

Abbildung 78: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 315

Abbildung 79: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 318

Abbildung 80: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late*

onset])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 319

Abbildung 81: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 320

Abbildung 82: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15-Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 321

Abbildung 83: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 323

Abbildung 84: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 323

Abbildung 85: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 324

Abbildung 86: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 326

Abbildung 87: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 326

Abbildung 88: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 326

Abbildung 89: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko). 328

Abbildung 90: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 328

Abbildung 91: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 329

Abbildung 92: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 331

Abbildung 93: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 331

Abbildung 94: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 331

Abbildung 95: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 333

Abbildung 96: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 333

Abbildung 97: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 334

Abbildung 98: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko) 336

Abbildung 99: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 336

Abbildung 100: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 337

Abbildung 101: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 339

Abbildung 102: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 341

Abbildung 103: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 342

Abbildung 104: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz) 343

Abbildung 105: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 345

Abbildung 106: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 345

Abbildung 107: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) .. 347

Abbildung 108: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 347

Abbildung 109: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 349

Abbildung 110: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 351

Abbildung 111: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik –

Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 353

Abbildung 112: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 353

Abbildung 113: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 355

Abbildung 114: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 355

Abbildung 115: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 357

Abbildung 116: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 357

Abbildung 117: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 359

Abbildung 118: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 359

Abbildung 119: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 361

Abbildung 120: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 361

Abbildung 121: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 363

Abbildung 122: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late*

onset])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 363

Abbildung 123: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 365

Abbildung 124: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 365

Abbildung 125: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 367

Abbildung 126: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 367

Abbildung 127: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 369

Abbildung 128: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 369

Abbildung 129: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*) 371

Abbildung 130: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion) 371

Abbildung 131: 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut – ITT Population; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015] 430

Abbildung 132: Durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut über 24 Stunden nach Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat für verschiedene Messzeitpunkte – ITT Population; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015] .. 432

Abbildung 133: Langzeit Ammoniakkonzentration im Blut von Patienten, die mit Glycerolphenylbutyrat über 12 Monate behandelt wurden; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015] 433

Abbildung 134: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit einschließlich der Switch-over-Studie (HPN-100-005) sowie der anschließenden Langzeitstudie (HPN-100-005SE) [Hyperion Therapeutics 2011c] 434

Abbildung 135: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit einschließlich der *Cross-over*-Studie (HPN-100-006) sowie der anschließenden Langzeitstudie (HPN-100-007) [Hyperion Therapeutics 2011d]..... 435

Abbildung 136: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit für die Langzeitstudie HPN-100-012SE [Hyperion Therapeutics 2013]..... 435

Abbildung 137: Durchschnittliche T-Werte der BRIEF Dimensionen der Kinder/Jugendlichen (6-17 Jahre) zu Studienbeginn und nach 12 monatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; entnommen aus [Diaz 2013]..... 437

Abbildung 138: Anzahl an hyperammonämischen Krisen pro Patient; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015]..... 441

Abbildung 139: Mittlere jährliche Anzahl an hyperammonämischen Krisen pro Patient während der fortgesetzten Phase-IV-Studie HPN-100-011 differenziert nach Alter [Hyperion Therapeutics 2014b] 442

Abbildung 140: Anzahl an hyperammonämischen Krisen vor Studieneinschluss und in der Lanzeitbeobachtung bei Patienten im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren. [Berry 2017] . 443

Abbildung 141: Durchschnittliche Anzahl an Symptomen des Harnstoffzyklusdefektes pro Patient; entnommen aus [Hyperion Therapeutics 2014a]..... 445

Abbildung 142: Häufige Harnstoffzyklusdefekt Symptome auf Basis aller 100 Patienten vor und nach dreimonatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; entnommen aus [Hyperion Therapeutics 2014a]..... 446

Abbildung 143: Flussdiagramm der Patientenzuteilung in der Studie HPN-100-006 528

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	*Analysis of Variance*
ARG	Arginase
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	*Area Under the Curve*
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRIEF	*Behavior Rating Inventory of Executive Function*
BRIEF-P	*Behavior Rating Inventory of Executive Functions-Preschool*
CBCL	*Child Behavior Checklist*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase
CSR	*Clinical Study Report*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSMB	*Data and Safety Monitoring Board*
ECG	*Electrocardiogram*
eCRF	*Electronic Case Report Form*
EG	Europäische Gemeinschaft
E-IMD	*European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases*
EMA	*European Medicines Agency*
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer-Bundesausschuss
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GT4P	Glycerolphenylbutyrat

HAC	Hyperammonämische Krise
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
HPN-100	Glycerolphenylbutyrat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISE	*Integrated Summary of Efficacy*
ISS	*Integrated Summary of Safety*
ITT	*Intention to treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
MCS	*Mental Component Summary*
MD	*Mean Difference*
MITT	*Modified Intention to treat*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
NORD	*National Organization of Rare Disorders*
OR	Odds Ratio
ORNT	Mitochondrieller Ornithin/Citrullin-Transporter
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
PAA	Phenylessigsäure *(Phenylacetic acid)*
PAGN	Phenylacetylglutamin *(Phenylacetylglutamine)*
PBA	4-Phenylbutyrsäure *(Phenylbutyric acid)*
PCS	*Physical Component Summary*
PedsQL	*Pediatric Quality of Life Inventory*
PP	*Per Protocol*
PT	*Preferred Term*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
SE	*Safety Extension*
SF-15	*Short Form-15*
SF-36	*Short Form-36*
SGB	Sozialgesetzbuch

SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UCD	*Urea Cycle Disorder* (Defekt des Harnstoffzyklus)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	*Upper Limit of Normal*
U-PAGN	*Urinary Phenylacetylglutamine*
WHO	*World Health Organization*
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und unterstützend nicht randomisierten vergleichenden Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu bewerten. Ein medizinischer Zusatznutzen wird der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat durch den vorliegenden Orphan-Status bereits gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen-Bundesausschusses zugesprochen. Die Bewertung erfolgt für die Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier Natriumphenylbutyrat herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials*.gov, EU *Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*), sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*®, *Embase*®, *Embase*® *Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Zudem wurden alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien sowie Studien, an denen *Horizon Pharma Ireland Limited* finanziell beteiligt ist oder war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden konnten, identifiziert. Die randomisierte, kontrollierte Studie HPN-100-006 schloss ausschließlich erwachsene Patienten ein und umfasste insgesamt 45 Patienten. Die im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisierten Patienten (23 Patienten Glycerolphenylbutyrat; 22 Patienten Natriumphenylbutyrat) erhielten durch das *cross-over*-Design jeweils beide Studienmedikationen über einen Zeitraum von 14 Tagen. Die Nachbeobachtung betrug 30 Tage.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Studie sowie der vorliegenden chronischen Erkrankung wurden zur Komplettierung der Evidenz sechs weitere, nicht randomisierte vergleichende Studien für die Bewertung einzelner Endpunkte herangezogen.

Bei den nicht randomisierten Studien handelt es sich um drei Kurzzeit-*Switch-over*-Studien mit einer Studiendauer von 7-14 Tagen sowie drei einarmigen Langzeitstudien über einen Zeitraum von 12 Monaten. Während bei den Kurzzeitstudien im Wesentlichen die Wirksamkeit von Glycerolphenylbutyrat im Vordergrund stand, wurde in den Langzeitstudien die Sicherheit des Präparates einschließlich der Häufigkeit von hyperammonämischen Krisen beurteilt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können.
E3	Intervention	Glycerolphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion und in einigen Fällen ergänzend Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essentielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel)
E4	Vergleichstherapie	Natriumphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion und in einigen Fällen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Todesfälle **Morbidität** • 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut • tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut • exekutive Funktionen (BRIEF) • Hyperammonämische Krise (HAC) • Symptomatik **Lebensqualität** • SF-36 • SF-15 **Sicherheit**: • unerwünschte Ereignisse (UE) • unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Keine Einschränkung
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie erfolgte anhand der vom G-BA vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (Anhang 4-E). Die weiteren vergleichenden nicht randomisierten Studien, wurden nicht nach CONSORT beschrieben, da dies die Modulvorlage für nicht randomisierte Studien nicht vorsieht.

Die Studie wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und beurteilt.

Im Falle von Diskrepanzen bei der Beurteilung durch einen zweiten Reviewer, wurden diese durch Diskussion aufgelöst.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben. Ausnahmen bilden die Endpunkte „Symptomatik“ und „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ für die ein Test für verbundene Stichproben herangezogen wurde. Dadurch war es möglich, einen Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten vorzunehmen. Für beide Endpunkte erfolgte daher lediglich eine Darstellung der OR sowie der ARR.

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen (*Mean Difference* [MD]) einschließlich Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet. Für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die kontinuierliche Variable das geometrische Mittel aus der Originalskala dargestellt.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppenkategorien „Alter“ und „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“. Da aufgrund der geringen Patienten- sowie Ereigniszahlen unter Verwendung verschiedener Modelle keine konsistente Darstellung der Interaktions-p-Werte möglich war, wurden die einzelnen Subgruppenergebnisse diskutiert und in den Gesamtkontext einbezogen.

Da zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte Studie (HPN-100-006) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht erforderlich. Da darüber hinaus weitere nicht randomisierte vergleichende Studien zur Beurteilung der Sicherheit der chronischen Erkrankung für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehen, konnten Meta-Analysen für fast alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt werden. Die Studien wiesen jeweils vergleichbare Designs auf und schlossen stabile Patienten unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat ein. Innerhalb der Studien wurden jeweils

zulassungskonforme Dosierungen, ähnliche Dosierungsschemata für die Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat und gleiche Endpunkte betrachtet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sowie ergänzend - für relative Effektmaße - nach den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 10.07.2017. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie HPN-100-006 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie im *Cross-over*-Design. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden konnten. Das Zuteilungsverhältnis auf die Glycerolphenylbutyrat- bzw. Natriumphenylbutyrat-Gruppe betrug 1:1 (insgesamt 45 Patienten). Auch die weiteren vergleichenden nicht randomisierten Studien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012 und HPN-100-012SE) untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im zuvor beschriebenen Patientenkollektiv. Die Kurzzeitstudien umfassten insgesamt 80 Patienten in der Glycerolphenylbutyrat Behandlungsgruppe und 85 Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm. In den drei Langzeitstudien wurden insgesamt 100 Patienten hinsichtlich der Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bewertet.

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie HPN-100-006 wurde der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ als primäres Wirksamkeitskriterium betrachtet. In den weiteren vergleichenden nicht randomisierten Studien stand überwiegend die Sicherheit („unerwünschte Ereignisse“) im Vordergrund.

Daneben wurden die patientenrelevanten Endpunkte „Todesfälle“, „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „exekutive Funktionen (BRIEF)“, „hyperammonämische Krise (HAC)“, „Symptomatik“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36/SF-15“ und „Sicherheit“ erfasst.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HPN-100-006 wurde auf Basis des Designs, der verblindeten Zuteilung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auf Studienebene als „niedrig“ bewertet. Die Studie besitzt daher eine hohe Aussagekraft. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale ebenfalls als hoch einzustufen. Gemäß den Methoden des IQWiG können die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie sowie der homogenen Meta-Analysen unter Einbeziehung der nicht randomisierten klinischen Studien, die statistische Signifikanz aufweisen, zur Ableitung eines Anhaltspunktes herangezogen werden.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat erwies sich die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat auf Ebene der Studienpopulationen bezüglich der Endpunkte „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“, „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „exekutive Funktionen (BRIEF)“, „hyperammonämische Krisen (HAC)“ und „Symptomatik“ als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Lediglich für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz“ zeigte die Therapie mit Natriumphenylbutyrat eine statistisch signifikante Überlegenheit.

Für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ erwies sich Glycerolphenylbutyrat unter Einbeziehung aller vier Kurzzeitstudien als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Das geometrische Mittel betrug 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]) mit einem p-Wert von p = 0,0017.

Auch hinsichtlich des Endpunkts „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ zeigten die Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat auf Basis der aggregierten Daten (Kurzzeitstudien) eine bessere Kontrolle der Ammoniakspiegel als unter der Therapie mit Natriumphenylbutyrat. Mit einer Mittelwertdifferenz von -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]) und einem p-Wert von p = 0,0076 ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Die gute und effektive Kontrolle des Ammoniakspiegels konnte darüber hinaus auch in den gepoolten Daten der Langzeitstudien über einen Zeitraum von 12 Monaten nachgewiesen werden, welche sich in der Morbidität der Patienten widerspiegelte.

Die Kinder und Jugendlichen (6-17 Jahre) in den Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007) wiesen zu Studienbeginn über alle Dimensionen hinweg moderat erhöhte Werte bis zu *borderline* Signifikanzen für die exekutiven Funktionen auf. Nach 12 monatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat ließ sich für die überwiegende Anzahl an Einzeldimensionen eine Verbesserung der exekutiven Funktionen feststellen („Hemmen“: MD = -8,75 (95 %-KI [-14,837; -2,663]), p = 0,0072; „Arbeitsgedächtnis“: MD = -7,55 (95 %-KI [-12,396; -2,704]), p = 0,0041; „Ordnen/Organisieren“: MD = -7,55 (95 %-KI [-14,11; -0,992]), p = 0,0263; „Planen/Strukturieren“: MD = -9,45 (95 %-KI [-14,652; -4,248]), p = 0,0012; „Überprüfen“: MD = -6,95 (95 %-KI [-11,629; -2,271]), p = 0,0058). Die signifikanten Unterschiede der Einzeldimensionen wurden auch im Gesamtwert wiedergegeben. Die Mittelwertdifferenz des exekutiven Gesamtwertes betrug -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]) mit einem p-Wert von p = 0,0008. Auch die beiden Indices zeigten mit einer Mittelwertdifferenz von -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913], p = 0,0275; Verhaltensregulations-Index) und -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853], p = 0,0005; Kognitiver Regulations-Index) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat in Monat 12.

Der Vorteil von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat zeigte sich weiterhin im Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ auf Basis der aggregierten Langzeitdaten über 12 Monate. Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat war das Risiko um 11,0 % (ARR = -0,110 95 %-KI [-0,206; -0,014]), p = 0,0241) gesenkt, eine hyperammonämische Krise zu erleiden. Dieses Ergebnis wurde anhand des *Odds Ratio* (OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433) bestätigt.

Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte nicht nur das Risiko eine hyperammonämische Krise zu erleiden, sondern auch das Risiko für mehrere aufeinanderfolgende HACs. Während unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat lediglich 24 HACs (24/100 Patienten) auftraten, erlitten die Patienten unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat 54 HACs (54/100 Patienten). Dies entspricht einer 50,0 %igen

Reduktion an hyperammonämischen Krisen unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Die Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer Mittelwertdifferenz von -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]) und einem p-Wert von p = 0,0014.

Hinsichtlich des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ ergab sich auf Ebene der Studienpopulationen (Kurzzeitstudien) ein 8,8 % niedrigeres Risiko für die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm eine Flatulenz zu erleiden als im Glycerolphenylbutyrat-Arm (ARR = +0,088 (95 %-KI [0,006; 0,170]), p = 0,0322). Das Ergebnis wurde anhand des Relativen Risikos und des *Odds Ratios* bestätigt (RR: p = 0,0414; OR: p = 0,0373). Keines der Ereignisse erwies sich jedoch als schwerwiegend.

Der Vorteil von Glycerolphenylbutyrat spiegelte sich auch in der geringeren Häufigkeit der aus der Behandlung der Harnstoffzyklusdefekte resultierenden Symptome wider. Nach drei Monaten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat war das Risiko 12,2-21,0 % niedriger als unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. Glycerolphenylbutyrat war auf Basis der aggregierten Daten die statistisch signifikant überlegene Therapie hinsichtlich der Symptome „Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ (OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015; ARR = -0,145 (95 %-KI [-0,231; -0,059]), p = 0,0010), „abdominale Schmerzen“ (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.), p < 0,001; ARR = -0,210 (95 %-KI [-0,292; -0,127], p < 0,001), „Übelkeit“ (OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015; ARR = -0,187 (95 %-KI [-0,284; -0,089]), p < 0,001, „brennendes Gefühl im Mund“ (OR = 0,143 (95 %-KI [0,043; 0,479]), p < 0,001; ARR = -0,208 (95 %-KI [-0,307; -0,108]), p < 0,001), „Erbrechen“ (OR = 0,077 (95 %-KI [0,010; 0,588]), p = 0,0018; ARR = -0,127 (95 %-KI [-0,198; -0,055]), p < 0,001) sowie „Sodbrennen“ (OR = 0,167 (95 %-KI [0,037; 0,745]), p = 0,0129; ARR = -0,122 (95 %-KI [-0,205; -0,040]), p = 0,0037). Auch die Anzahl der Symptome pro Patient konnte unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat in Monat 3 im Vergleich zur Behandlung mit Natriumphenylbutyrat (Studienbeginn) signifikant reduziert werden (MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]), p < 0,0001). In Studie HPN-100-012SE waren darüber hinaus auch noch die Angaben zu Monat 6, 9 und 12 verfügbar. In Monat 6 traten bei den Patienten unter Glycerolphenylbutyrat sogar nur noch 1,1 Symptome (Studienbeginn: 2,6 Symptome) pro Patient auf, was bis Ende der Studie in Monat 12 stabil blieb. Auch die Häufigkeiten der Ereignisse gegen Monat 12 waren immer weiter rückläufig. Die Symptome „Sodbrennen“, „Übelkeit“, „Kopfschmerz“ und „brennendes Gefühl im Mund“ traten ab Monat 6 bei den Patienten unter Glycerolphenylbutyrat überhaupt nicht mehr auf.

Die weiteren Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie der durchgeführten Meta-Analysen für die Kurz- bzw. Langzeitstudien sind in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

In der Gesamtschau deuten die Subgruppenergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit einem *early onset* besonders von einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitieren. Beide Patientengruppen weisen hinsichtlich der Endpunkte „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen“, „Symptomatik - Phenylacetat Körpergeruch“ (nur Kinder/Jugendliche) und „Patienten mit einer hyperammonämischen Krise“ (nur *early onset* Patienten) deutliche Unterschiede zugunsten von Glycerolphenylbutyrat auf. Dieser Trend kann jedoch anhand der vorliegenden Datenbasis und der fehlenden Interaktions-p-Werte (geringe Patientenzahlen in den Subgruppen, geringe Ereignisraten, Studiendesigns) nicht belegt werden. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme auch in der Adhärenz bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und damit einhergehend diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

Tabelle 4-2: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Todesfälle						
Studie HPN-100-006						
44	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	*Endpunktkategorie: Überlebensdauer*
Morbidität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut						
Studie HPN-100-006						
44	865,85 (660,529)	44	976,63 (865,352)	0,91 [0,799; 1,034]	p = 0,3155	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,84 [0,740; 0,949]*	*p = 0,0017*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
Studie HPN-100-006						
44	34,71 (25,166)	44	38,41 (31,778)	-3,70 [-10,237; 2,836]	p = 0,2599	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*-6,13 [-10,587; -1,680]*	*p = 0,0076*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Verhaltensregulations-Index						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-7,40 [-13,887; -0,913]*	*p = 0,0275*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Kognitiver Regulations-Index						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,60 [-14,347; -4,853]*	*p = 0,0005*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Exekutiver Gesamtwert						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,80 [-14,971; -4,629]*	*p = 0,0008*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) - Exekutiver Gesamtwert						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Studie HPN-100-012SE						
13	53,92 (17,628)	12	52,67 (12,794)	+7,78 [-0,866; 16,421]	p = 0,0717	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)						
Studie HPN-100-006						
45	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 1,0000	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*paired OR 0,389 [0,162; 0,931] paired ARR -0,110 [-0,206; -0,014]*	*OR 0,0433 ARR 0,0241*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n/N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
Studie HPN-100-006						
0/ 45	0,00 (0,000)	1/ 45	0,02 (0,149)	-0,02 [-0,067; 0,023]	p = 1,0000	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-0,27 [-0,439; -0,101]*	*p = 0,0014*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der körperlichen Komponente						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)						
Studie HPN-100-007						
45	49,27 (10,553)	49	48,83 (10,175)	-0,01 [-2,270; 2,245;]	p = 0,9912	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der mentalen Komponente						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)						
Studie HPN-100-007						
45	47,49 (12,333)	49	50,42 (11,098)	-2,36 [-5,268; 0,551]	p = 0,1095	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+4,05 [-0,657; 8,752]*	*p = 0,0878*	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+3,41 [-3,329; 10,140]*	*p = 0,3057*	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	1,201 [0,830; 1,737] 1,519 [0,654; 3,528] -0,103 [-0,330; 0,125]	0,3324 0,3307 0,4441	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*1,384 [0,990; 1,936]* *1,831 [0,986; 3,402]* *0,149 [-0,013; 0,312]*	*0,0573* *0,0555* *0,0743*	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* und *Preferred Term - Flatulenz*						
Studie HPN-100-006 (Für die Studie HPN-100-006 lagen keine Daten gemäß der Kriterien und Signifikanz vor.)						
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*8,500 [1,087; 66,445]* *Kehrwert RR:* *0,118 [0,015 ;0,920]* *9,333 [1,140; 76,412]* *+0,088 [0,006; 0,170]*	*0,0414* *0,0373* *0,0322*	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847] 1,023 [0,062; 16,886] 0,001 [-0,084; 0,085]	0,9872 0,9872 0,4845	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,531 [0,049; 5,746]* *0,525 [0,047; 5,908]* *-0,011 [-0,064; 0,041]*	*0,6026* *0,6021* *0,9573*	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 0,9908	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*n. b.* *n. b.* *-0,024 [-0,068; 0,021]*	*n. b.* *n. b.* *0,4882*	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl an Symptomen pro Patient						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-1,43 [-1,991; -0,875]*	*p < 0,0001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566] -0,145 [-0,231; -0,059]*	*0,0015 0,0010*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*n. b. [n. b.; n. b.]* *-0,210 [-0,292; -0,127]*	*< 0,001* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Übelkeit						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566]* *-0,187 [-0,284; -0,089]*	*0,0015* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,143 [0,043; 0,479]* *-0,208 [-0,307; -0,108]*	*< 0,001* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Erbrechen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,077 [0,010; 0,588]* *-0,127 [-0,198; -0,055]*	*0,0018* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Sodbrennen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,037; 0,745]* *-0,122 [-0,205; -0,040]*	*0,0129* *0,0037*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Kopfschmerzen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,375 [0,099; 1,414]* *-0,055 [-0,129; 0,020]*	*0,2266* *0,1523*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*

ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SF = *Short Form*

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen auf Basis der Studienpopulationen Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut			
Alter	< 12 Jahre	MD = 0,80 [0,647; 1,001]	p = 0,0056
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 0,70 [0,355; 1,387]	p = 0,2500
	≥ 18 Jahre	MD = 0,85 [0,740; 0,984]	p = 0,0751
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 0,71 [0,476; 1,056]	p = 0,0032
	> 30 Tage	MD = 0,88 [0,781; 0,993]	p = 0,0410
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut			
Alter	< 12 Jahre	MD = -9,92 [-18,346; -1,490]	p = 0,0233
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -10,03 [-28,016; 7,959]	p = 0,1741
	≥ 18 Jahre	MD = -4,30 [-10,002; 1,397]	p = 0,1359
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -10,31 [-18,737; -1,888]	p = 0,0188
	> 30 Tage	MD = -4,55 [-9,890; 0,794]	p = 0,0937
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index			
Alter	< 12 Jahre	MD = -3,43 [-9,588; 2,731]	p = 0,2506
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -16,67 [-34,447; 1,114]	p = 0,0609
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -11,67 [-53,555; 30,221]	p = 0,3535
	> 30 Tage	MD = -6,65 [-13,708; 0,414]	p = 0,0633

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index			
Alter	< 12 Jahre	MD = -8,14 [-14,471; -1,814]	p = 0,0156
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -13,00 [-21,047; -4,953]	p = 0,0089
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -9,67 [-26,576; 7,243]	p = 0,1331
	> 30 Tage	MD = -9,59 [-15,135; -4,042]	p = 0,0021
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert			
Alter	< 12 Jahre	MD = -7,43 [-13,363; -1,494]	p = 0,0180
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -15,33 [-27,602; -3,065]	p = 0,0237
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -12,00 [-38,172; 14,172]	p = 0,1873
	> 30 Tage	MD = -9,41 [-15,274; -3,549]	p = 0,0036
Exekutive Funktionen (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 8,17 [-4,897; 21,231]	p = 0,1690
	> 30 Tage	MD = 7,00 [-19,87; 33,870]	p = 0,3789
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)			
Alter	< 12 Jahre	OR = 0,400 [0,125; 1,275] ARR = -0,150 [-0,327; 0,027]	OR: p = 0,1796 ARR: p = 0,0974
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,333 [-0,641; -0,025]	OR: p = 0,2500 ARR: p = 0,0339
	≥ 18 Jahre	OR = 0,600 [0,143; 2,511] ARR = -0,039 [-0,147; 0,069]	OR: p = 0,7266 ARR: p = 0,4773

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,333 [-0,502; -0,165]	OR: p = 0,0020 ARR: p < 0,001
	> 30 Tage	OR = 0,875 [0,317; 2,413] ARR = -0,014 [-0,123; 0,094]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,7962
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)			
Alter	< 12 Jahre	MD = -0,40 [-0,688; -0,112]	p = 0,0089
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -0,56 [-1,335; 0,224]	p = 0,2500
	≥ 18 Jahre	MD = -0,12 [-0,333; 0,098]	p = 0,3799
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -0,60 [-0,904; -0,296]	p = 0,0002
	> 30 Tage	MD = -0,13 [-0,327; 0,070]	p = 0,2664
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der körperlichen Komponente			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 5,92 [-17,24; 29,082]	p = 0,3859
	> 30 Tage	MD = -0,44 [-2,718; 1,845]	p = 0,7012
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der mentalen Komponente			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -4,29 [-14,10; 5,523]	p = 0,2007
	> 30 Tage	MD = -2,22 [-5,331; 0,890]	p = 0,1570

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)			
Alter	< 12 Jahre	MD = 4,29 [-1,643; 10,214]	p = 0,1424
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 3,57 [-6,861; 14,004]	p = 0,4343
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 2,92 [-15,25; 21,082]	p = 0,6446
	> 30 Tage	MD = 4,31 [-1,047; 9,674]	p = 0,1074
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Fremdeinschätzung)			
Alter	< 12 Jahre	MD = 0,44 [-8,011; 8,900]	p = 0,9118
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 8,96 [-4,047; 21,964]	p = 0,1474
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 3,06 [-19,76; 25,872]	p = 0,7447
	> 30 Tage	MD = 3,53 [-3,477; 10,536]	p = 0,3015

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = 10,000 [1,396; 71,624] OR = 17,500 [1,989; 153,968] ARR = 0,409 [0,138; 0,680]	RR: p = 0,0219 OR: p = 0,0099 ARR: p = 0,0016
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,250 [-0,924; 0,424]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 1,163 [0,842; 1,606] OR = 1,419 [0,671; 3,001] ARR = -0,086 [-0,285; 0,114]	RR: p = 0,3587 OR: p = 0,3592 ARR: p = 0,4644
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = 2,000 [0,816; 4,901] OR = 2,833 [0,770; 10,430] ARR = 0,227 [-0,090; 0,545]	RR: p = 0,1296 OR: p = 0,1173 ARR: p = 0,1901
	> 30 Tage	RR = 1,280 [0,897; 1,827] OR = 1,650 [0,804; 3,387] ARR = 0,125 [-0,069; 0,318]	RR: p = 0,1733 OR: p = 0,1722 ARR: p = 0,2317

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = 0,045 [-0,087; 0,178]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 7,648 [0,972; 60,159] OR = 8,638 [1,026; 72,712] ARR = 0,113 [-0,001; 0,226]	RR: p = 0,0532 OR: p = 0,0473 ARR: p = 0,0512
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = 0,091 [-0,075; 0,256]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4583
	> 30 Tage	RR = 6,517 [0,809; 52,520] OR = 7,154 [0,834; 61,344] ARR = 0,088 [-0,013; 0,188]	RR: p = 0,0783 OR: p = 0,0727 ARR: p = 0,0984

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 0,546 [0,051; 5,855] OR = 0,538 [0,047; 6,105] ARR = -0,015 [-0,092; 0,061]	RR: p = 0,6174 OR: p = 0,6167 ARR: p = 0,9372
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	RR = 0,543 [0,051; 5,832] OR = 0,535 [0,047; 6,063] ARR = -0,015 [-0,086; 0,057]	RR: p = 0,6142 OR: p = 0,6163 ARR: p = 0,9414

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Studienabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,034 [-0,098; 0,030]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4927
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,032 [-0,092; 0,028]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4917
Symptomatik - Anzahl an Symptomen pro Patient			
Alter	< 12 Jahre	MD = -1,05 [-1,592; -0,508]	p < 0,0001
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -1,88 [-5,378; 1,628]	p = 0,5000
	≥ 18 Jahre	MD = -1,67 [-2,592; -0,755]	p < 0,0001
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -0,96 [-1,497; -0,432]	p = 0,0003
	> 30 Tage	MD = -1,62 [-2,381; -0,866]	p < 0,0001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,175 [-0,293; -0,057]	OR: p = 0,0156 ARR: p = 0,0036
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,083 [-0,310; 0,144]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,4717
	≥ 18 Jahre	OR = 0,300 [0,083; 1,090] ARR = -0,134 [-0,269; 0,001]	OR: p = 0,0923 ARR: p = 0,0521
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,119 [-0,247; 0,009]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0674
	> 30 Tage	OR = 0,214 [0,062; 0,746] ARR = -0,155 [-0,265; -0,045]	OR: p = 0,0127 ARR: p = 0,0059
Symptomatik – abdominale Schmerzen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,176 [-0,305; -0,048]	OR: p = 0,0313 ARR: p = 0,0070
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,208 [-0,468; 0,051]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1156
	≥ 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,232 [-0,349; -0,116]	OR: p < 0,001 ARR: p < 0,001
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,221 [-0,379; -0,064]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0059
	> 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,205 [-0,301; -0,108]	OR = p < 0,001 ARR: p < 0,001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik - Übelkeit			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	OR = 0,273 [0,076; 0,978] ARR = -0,172 [-0,313; -0,030]	OR: p = 0,0574 ARR: p = 0,0177
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	OR = 0,176 [0,052; 0,602] ARR = -0,208 [-0,329; -0,086]	OR: p = 0,0026 ARR: p < 0,001
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund			
Alter	< 12 Jahre	OR = 0,143 [0,018; 1,161] ARR = -0,194 [-0,359; -0,028]	OR: p = 0,0703 ARR: p = 0,0218
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	OR = 0,143 [0,032; 0,629] ARR = -0,234 [-0,375; -0,093]	OR: p = 0,0042 ARR: p = 0,0011
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	OR = 0,158 [0,047; 0,534] ARR = -0,238 [-0,363; -0,113]	OR: p < 0,001 ARR: p < 0,001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik - Erbrechen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,100 [-0,193; -0,007]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0350
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	OR = 0,143 [0,018; 1,161] ARR = -0,114 [-0,220; -0,009]	OR: p = 0,0703 ARR: p = 0,0328
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,155 [-0,287; -0,022]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0220
	> 30 Tage	OR = 0,111 [0,014; 0,877] ARR = -0,113 [-0,198; -0,028]	OR: p = 0,0215 ARR: p = 0,0089
Symptomatik - Sodbrennen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,071 [-0,167; 0,024]	OR: p = 0,5000 ARR: p = 0,1422
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,208 [-0,468; 0,051]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1156
	≥ 18 Jahre	OR = 0,222 [0,048; 1,028] ARR = -0,134 [-0,257; -0,011]	OR: p = 0,0654 ARR: p = 0,0333
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,085 [-0,207; 0,037]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1701
	> 30 Tage	OR = 0,182 [0,040; 0,820] ARR = -0,133 [-0,234; -0,032]	OR: p = 0,0225 ARR: p = 0,0097

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik - Kopfschmerzen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,074 [-0,173; 0,025]	OR: p = 0,5000 ARR: p = 0,1416
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [0,063; 15,988] ARR = 0,014 [-0,315; 0,343]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,9340
	≥ 18 Jahre	OR = 0,400 [0,078; 2,062] ARR = -0,055 [-0,157; 0,047]	OR: p = 0,4531 ARR: p = 0,2928
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,044 [-0,142; 0,053]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,3718
	> 30 Tage	OR = 0,429 [0,111; 1,657] ARR = -0,058 [-0,150; 0,034]	OR: p = 0,3438 ARR: p = 0,2137

ARR = Absolute Risikoreduktion; AUC = *Area Under the Curve;* BRIEF = *Behavior Rating Inventory of Executive Functions;* KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; PT = *Preferred Term;* RR = Relatives Risiko; SOC = *System Organ Class*, SF = *Short Form*

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Bericht wurde das Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können, bewertet.

Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Störung der Stickstoffausscheidung einhergehen und somit zur Hyperammonämie führen können. [Mayatepek 2014] Klinisch manifestiert sich ein Harnstoffzyklusdefekt in einer Neurotoxizität durch den krankhaft erhöhten Ammoniakgehalt im Blut (Hyperammonämie), der unbehandelt zu Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund von Gehirnödemen führen kann. [Cohn 2004, Rüegger 2014, Summar 2001a] Sowohl akute schwere Hyperammonämien als auch chronische Hyperammonämien mäßigen Grades sind lebensbedrohliche Zustände und führen zu schweren irreversiblen Schäden am zentralen Nervensystem. [Schwarz 2005] Aus einer langfristigen, kontinuierlichen Erhöhung des Ammoniakplasmaspiegels sowie hyperammonämischen Krisen können sich Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen ergeben. [Stuss 1984] Den betroffenen Patienten ist es in der Folge häufig nicht möglich, ein eigenständiges und selbstbestimmtes Leben zu führen, eine weiterführende Ausbildung zu beginnen bzw. komplexe Tätigkeiten auszuführen. [Drechsler 2007, Robbins 1998]

Innerhalb der Erkrankung muss zwischen einem frühen (≤ 28 Tage [*early onset*]) und einem späten (> 28 Tage [*late onset*]) Auftreten der Erkrankung unterschieden werden.

Im Gegensatz zum *early onset* manifestiert sich bei etwa 40 % der diagnostizierten Patienten die Erkrankung erst zu einem späteren Zeitpunkt zwischen dem Säuglings- und dem Erwachsenenalter, häufig jedoch während des ersten Lebensjahres. [Leonis 2006, Schwarz 2005] Hinsichtlich der Erkrankungsschwere bleibt festzuhalten, dass bei den spätmanifesten Formen der Verlauf oftmals weniger schwerwiegend ist, jedoch auch hier nachhaltige Defizite in den neurologischen, kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu beobachten sind. Nach einer Stoffwechselentgleisung kann der Verlauf ebenso dramatisch sein wie bei den schweren frühmanifesten Formen. [Mönch 2010] Während die Mortalität innerhalb der Patientengruppe mit frühem Krankheitsbeginn bis zu 50 % beträgt, zeigen Patienten mit Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter eine Gesamtsterblichkeit von 28 %. [Nassogne 2005, Regier 2013]

Die randomisierte Studie HPN-100-006 weist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Studie umfasst 45 Patienten, die durch das *cross-over*-Design der Studie beide Studienmedikationen erhalten haben. Ergänzend war ein Pooling der vier Kurzzeitstudien im Rahmen von Meta-Analysen möglich

und sinnvoll. Dadurch ergibt sich eine Patientenpopulation von 80 (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 85 Patienten (Natriumphenylbutyrat), für die Vergleiche angestellt werden konnten.

Auch für die Langzeitstudien war aufgrund der Ähnlichkeit der Studien ein Pooling der insgesamt 100 Patienten möglich.

Trotz dieser umfassenden Evidenzbasis für diese Orphan-Indikation wird unter Berücksichtigung der Einbeziehung der nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Ableitung ein Anhaltspunkt herangezogen.

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sowie auf Basis der Methoden des IQWiG ergeben sich bei einer Reihe von Endpunkten signifikante Unterschiede mit einem Anhaltspunkt für einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Statistisch signifikante Unterschiede mit Relevanz für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zeigen sich bei den Endpunkten „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“, „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „exekutive Funktionen (BRIEF)“, „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen“ sowie für den Endpunkt „Symptomatik“. Die Endpunkte können überwiegend der Endpunktkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden.

Die Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut stellt den Schlüsselparameter der Behandlung von Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt dar. Eine Entgleisung bedeutet immer einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, der schnell zum Tod führen kann. Die Folge sind schwerwiegende Symptome, wie zum Beispiel Koma, Enzephalopathie, Multiorganversagen und Entwicklungsstörungen. Da eine Anreicherung der toxischen Ammoniakkonzentration hauptsächlich im Gehirn stattfindet, können schwere irreversible Schäden am zentralen Nervensystem entstehen.

Die hyperammonämische Krise stellt zu jeder Zeit eine metabolische Notfallsituation dar, welche umgehend intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Stoffwechselzentrum therapiert werden muss. [Bodamer 2009] Selbst nach überstandener hyperammonämischer Krise leiden die meisten Patienten in Folge eines Hirnödems an bleibenden neurologischen Schäden. [Häberle 2014] Jede weitere hyperammonämische Krise erhöht das Risiko für irreversible Folgekomplikationen.

Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen können sich als schwerwiegende Folgekomplikationen aus hyperammonämischen Krisen oder einer langfristigen, kontinuierlichen Erhöhung des Ammoniakplasmaspiegels ergeben. 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] 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]

Die aus der Behandlung hervorgehenden Symptome (Erbrechen, Übelkeit, Körpergeruch) stellen für die Patienten eine große Belastung dar. Diese häufigen und wiederkehrenden Symptome können in der Folge einen Einfluss auf die Therapietreue, die Lebensqualität sowie auch die Morbidität haben. Eine Reduktion dieser Begleiterscheinungen ist daher für die Patienten, welche ihre Medikationen zwischen 3-6 mal/Tag einnehmen müssen, von großer Bedeutung.

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 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. Die Ergebnisse hinsichtlich der Symptome nach 3 Monaten (Mittelwert: 1,6 Symptome) zeigten sich zudem auch für die Anzahl der Symptome nach 12 Monaten (Mittelwert: 1,1 Symptome) stabil. Auch die Häufigkeiten der Ereignisse gegen Monat 12 waren immer weiter rückläufig. Die Symptome „Sodbrennen“, „Übelkeit“, „Kopfschmerz“ und „brennendes Gefühl im Mund“ traten ab Monat 6 bei den Patienten unter Glycerolphenylbutyrat überhaupt nicht mehr auf. Dies lässt darauf schließen, dass die Symptome des Harnstoffzyklusdefektes mit einer Therapie von Glycerolphenylbutyrat dauerhaft gesenkt werden können.

Wie oben bereits beschrieben deuten die Subgruppenergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit einem *early onset* besonders von einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitieren. Dieser Trend kann jedoch anhand der vorliegenden Datenbasis und der fehlenden Interaktions-p-Werte (geringe Patientenzahlen in den Subgruppen, geringe Ereignisraten, Studiendesigns) nicht belegt werden. Folglich wird nicht nach den Gruppen unterschieden und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Hauptanalysenebene abgeleitet.

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an hyperammonämischen Krisen (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut (Meta-Analyse Kurzzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut (Meta-Analyse Kurzzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der exekutiven Funktionen (Meta-Analyse Langzeitstudien; Kinder und Jugendliche);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an Symptomen pro Patienten (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – abdominale Schmerzen (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Übelkeit (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Sodbrennen (Meta-Analyse Langzeitstudien);

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

Hervorzuheben ist die besondere Situation von Kinder und Jugendlichen in der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wobei auf die Aufhebung des Beschlusses zur Festbetragsgruppenbildung von Insulinen und Insulinanaloga verwiesen sei. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Es ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme insbesondere in der Adhärenz bei den

Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und damit einhergehend diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Natriumphenylbutyrat.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Todesfälle“), Morbidität („24 Stunden Ammoniakkonzentration im Blut“, „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „exekutive Funktionen [BRIEF]“, „hyperammonämische Krisen (HAC)“), gesundheitsbezogene Lebensqualität („SF-36“, „SF-15“) und Sicherheit („unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* [SOC] und *Preferred Term* [PT]“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Symptomatik“).

Für die Bewertung wurde zusätzlich zu einer direkt vergleichenden, randomisierten und kontrollierten Studie (RCT) weitere Evidenz in Form von nicht randomisierten kontrollierten Studien herangezogen. Bei den nicht randomisierten Studien handelt es sich um drei Kurzzeit-*Switch-over*-Studien mit einer Studiendauer von 7-14 Tagen sowie drei einarmigen

Langzeitstudien über einen Zeitraum von 12 Monaten. Während bei den Kurzzeitstudien im Wesentlichen die Wirksamkeit von Glycerolphenylbutyrat im Vordergrund stand, wurde in den Langzeitstudien die Sicherheit des Präparates einschließlich der Häufigkeit von HAC beurteilt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können.
E3	Intervention	Glycerolphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion und in einigen Fällen ergänzend Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essentielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel)
E4	Vergleichstherapie	Natriumphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion und in einigen Fällen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Todesfälle **Morbidität** • 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut • Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut • exekutive Funktionen (BRIEF) • Hyperammonämische Krise (HAC) **Lebensqualität** • SF-36 • SF-15 **Sicherheit**: • unerwünschte Ereignisse (UE) • unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Symptomatik
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Keine Einschränkung
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium		

Studientyp (Design):

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) grundsätzlich möglich und durchführbar.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind klinische Studien zu *Orphan Drugs* hinsichtlich der erforderlichen statistischen Power jedoch häufig sehr stark limitiert. Zudem erschwert die Tatsache, dass die Studienteilnehmer oft über große geographische Gebiete verstreut sind, die Rekrutierung, da multizentrische und multinationale Studien erforderlich sind, welche mit entsprechenden Kosten assoziiert sind.

Es gelten bei der Zulassung von *Orphan Drugs* grundsätzlich dieselben regulatorischen Vorgaben und Evidenzanforderungen wie auch für andere Arzneimittel. Eine längere Exposition durch eine ineffektive Therapie oder Placebo-Behandlung kommt aus ethischen Aspekten jedoch oftmals nicht in Frage und wird daher vielfach durch alternative Studiendesigns (z. B. *Cross-over*-Designs) vermieden.

Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens Studien mit diesem Design vorrangig berücksichtigt und für eine Auswertung gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen-Bundesausschusses (G-BA) herangezogen.

Aufgrund des Orphan-Status von Glycerolphenylbutyrat und der damit einhergehenden nur sehr geringen Patientenzahl in den Studien sowie der vorliegenden chronischen Erkrankung wurden darüber hinaus zur Komplettierung der Evidenz weitere Studien mit geringerer Ergebnissicherheit (nicht randomisierte kontrollierte Studien) für die Bewertung einzelner Endpunkte herangezogen. Dieses Vorgehen ermöglichte ergänzend eine differenzierte Betrachtung der Effekte bei Kindern und Erwachsenen. Alle weiteren Studien ließen direkte Vergleiche zwischen der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu - in den Kurzzeitstudien aufgrund des *Switch-over* Designs und in den einarmigen Langzeitstudien auf Basis von historischen Vergleichen an den identischen Patienten.

Patientenpopulation (Indikation):

Glycerolphenylbutyrat wird 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 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH) angewendet, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können.

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

Intervention:

Glycerolphenylbutyrat wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 4,5 ml/m^2/Tag bis 11,2 ml/m^2/Tag oder 5,3 g/m^2/Tag bis 12,4 g/m^2/Tag täglich und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben. Die tägliche Gesamtdosis wird dabei in gleiche Mengen unterteilt (z. B. dreimal bis sechsmal täglich) und jede Dosis auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

Glycerolphenylbutyrat muss zusammen mit einer diätetischen Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln angewendet werden. Dies hängt von der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme ab, die für das Wachstum und die Entwicklung erforderlich ist, und wird in der Fachinformation konkretisiert. [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

Patienten, die zuvor noch nicht mit Phenylbutyrat behandelt wurden, sollen zu Beginn ihrer Behandlung folgende Dosierung erhalten: [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

- 8,5 ml/m^2/Tag (9,4 g/m^2/Tag) bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) < 1,3 m^2
- 7 ml/m^2/Tag (8 g/m^2/Tag) bei Patienten mit einer KOF ≥ 1,3 m^2

Bei einer Umstellung der Medikation von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphenylbutyrat sollen die Patienten eine Glycerolphenylbutyrat Dosis erhalten, die die gleiche Menge an Phenylbutyrsäure enthält. Die Umrechnung hat gemäß folgender Formel zu erfolgen: [Horizon Pharma Ireland Limited 2017]

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

Vergleichstherapie:

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird Natriumphenylbutyrat herangezogen. Natriumphenylbutyrat muss zusammen mit einer diätetischen Eiweißrestriktion und in einigen Fällen ergänzend mit essentiellen Aminosäuren und Carnitin angewendet werden. [Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) 2016]

Endpunkte:
Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität

- Todesfälle

Morbidität

- 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut
- Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut
- Exekutive Funktionen (BRIEF)
- Hyperammonämische Krise (HAC)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36
- SF-15

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Symptomatik

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte überprüft.

Vollpublikation verfügbar:
Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, obwohl es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Eine Veränderung der Ammoniakkonzentration im Blut, welche die Symptomatik der Erkrankung bestimmt, zeigt sich bereits sehr rasch und kann schon in Kurzzeitstudien ermittelt werden. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, korreliert die Ammoniakkonzentration im Blut mit der Morbidität der Patienten. Der Ammoniak-Plasmaspiel, welcher bereits sehr verlässlich über einen sehr kurzen Studienzeitraum bestimmt werden kann, besitzt daher eine klinisch relevante Bedeutung für die betroffenen Patienten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde am 13.02.2018 in MEDLINE®, Embase® (einschließlich Embase®-Alert) und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. In MEDLINE® und Embase® (einschließlich Embase®-Alert) wurde eine systematische Suche nach Glycerolphenylbuytrat unter der Verwendung der Suchbegriffe „ravicti“, „hpn-100“, „hpn100“, „hpn 100”, „glycerol phenylbutyrate” sowie „gt4p“ ohne Einschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der Cochrane- und der Embase®-Alert-Datenbank. Die MEDLINE®-Datenbank wurde von 1950 bis 13.02.2018 durchsucht und die Embase®-Datenbank von 1947 bis 13.02.2018.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation dossierrelevanter klinischer Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (http://clinicaltrials.gov/), *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (http://apps.who.int/trialsearch/) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention – einschließlich der Synonyme – („ravicti“, „hpn-100“, „hpn100“, „hpn 100”, „glycerol phenylbutyrate” und „gt4p“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Ebenso wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die vollständigen Suchen in den vorstehenden Studienregistern wurden am 12.02.2018 durchgeführt. Zudem wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Die Suchstrategien für alle Studienregister sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde anhand der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Dabei erfolgte zunächst eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden die abweichenden Einschätzungen diskutiert und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Im vorliegenden Dossier wurden diejenigen Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen, sobald mindestens 80 % der Studienpopulation dem Einschlusskriterium der Patientenpopulation entsprochen haben. Darüber hinaus musste das Einschlusskriterium der Prüfintervention sowie der Vergleichstherapie ebenfalls zu mindestens 80 % erfüllt sein. Wurde eines dieser Kriteren nicht erfüllt, wurde die Studie nicht

in den relevanten Studienpool dieses Dossiers eingeschlossen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Gingen mehr als 30 % der behandelten Patienten nicht in die Auswertung ein, wurden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts nicht dargestellt. Betrug die Auswertungspopulation weniger als 85 % der randomisierten Studienpopulation oder betrug die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 %, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009]

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt ebenfalls separat bestimmt und in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ eingeordnet.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der randomisierten Patienten und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifische Therapie sowie die Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulationen wurde durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten („Alter“, „Geschlecht“, „Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes“, „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulationen sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie ebenfalls dokumentiert.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

Dem primären Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für die natürlich logarithmierten NH_3-AUC-Werte mit den Faktoren für die Behandlung, Sequenz, Patienten verschachtelt in Behandlungsabfolge (zufälliger Effekt) und Periode zugrunde gelegt. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat auf der Skala für den natürlichen Logarithmus wurden mittels *Least Square Means* aus der ANOVA-Analyse erstellt. Die Differenz sowie die Werte des unteren und oberen Randes des Konfidenzintervalls wurden exponiert, um die geometrischen Mittelwerte, das Verhältnis der geometrischen Mittel sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Originalskala zu

erhalten. Für den p-Wert wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angegeben. Patienten aus den *Switch-over*-Studien wurden nur für eine Sequenz eingeschlossen.

Für die kontinuierlichen Endpunkte wurden jeweils die Mittelwertdifferenz (MD), 95 %-Konfidenzintervalle sowie der zugehörige p-Wert ausgewiesen. Aufgrund der Abhängigkeiten unterschiedlicher Messungen innerhalb eines Patienten wurde die Testung der Unterschiede zwischen Studienbeginn und letztmöglichem Auswertungszeitpunkt auf Basis eines gepaarten T-Tests durchgeführt. Aufgrund des Zusammenhangs der beiden Behandlungen und einer nicht parametrischen Verteilungsannahme durch die geringe Stichprobengröße wurde zur Testung des Unterschiedes für die „Anzahl an hyperammonämischen Krisen“ und der „Anzahl an Symptomen pro Patient“ der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Da dies ein nicht-parametrischer Test ist und auf einer Rangstatistik basiert, können hier keine absoluten Behandlungsunterschiede aufgezeigt werden, sondern nur, ob sich beide Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterscheiden.

Für die dichotomen Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des Relativen Risikos (RR), der *Odds Ratio* (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) zusammengefasst. Dargestellt wurden Patienten mit mindestens einem Ereignis. Für das RR und das OR wurden asymptotische 95 %-Konfidenzintervalle sowie für die ARR das asymptotische 95 %-Wald-Konfidenzintervall mit Kontinuitätskorrektur dargestellt. Zusätzlich wurden, basierend auf dem jeweiligen Standardfehler des Effektschätzers, die korrespondierenden asymptotischen p-Werte berechnet.

Eine Ausnahme bildeten die dichotomen Endpunkte in den Langzeitstudien („Anzahl der Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ und „Symptomatik“), für die die gepaarten *Odds Ratios* (OR) sowie die gepaarten Absoluten Risikoreduktionen (ARR) berechnet wurden. Grundlage bildete ein Test für verbundene Stichproben auf Basis des Vergleiches von lediglich zwei aufeinanderfolgenden Messwerten an demselben Patienten.

Die Berechnung von gepaarten Werten ist ein übliches Vorgehen bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen den Beobachtungen in der Studie und der medizinischen Vorgeschichte. Dadurch war es möglich, einen Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten vorzunehmen. Für das gepaarte OR wurden asymptotische 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt sowie für den p-Wert ein McNemar-Test herangezogen. Die ARR wurde mit Hilfe einer logistischen Regression (Verteilung=Binomial) und dem Identitätslink berechnet. Das Modell beinhaltete den Effekt als Zielvariable, die Behandlung als erklärende Variable sowie den Patienten als Wiederholung. Asymptotische 95 %-Konfidenzintervalle sowie der zugehörige p-Wert (Wald-Test) wurden berechnet.

Eine Implementierung von 0,5 bei null Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen und Patienten in den Studien nicht als sinnvoll erachtet. In der Folge war die Berechnung der Effektschätzer (RR und OR) bei Vorliegen von null Ereignissen nicht möglich. Ebenso war dies der Fall für die OR und die ARR bei Berechnung der gepaarten Werte. Diese Analysen wurden als n. b. (nicht berechenbar) gekennzeichnet. Geringe Ereigniszahlen bei den Analysen des gepaarten *Odds Ratios* konnten ebenso dazu

führen, dass die Auswertungen nicht berechenbar waren. Beim Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten (Ereignis Nein → Ereignis Ja; Ereignis Ja → Ereignis Ja; Ereignis Ja → Ereignis Nein; Ereignis Nein → Ereignis Nein) ist die *Odds Ratio* nicht berechenbar, sobald ein Feld der Vierfeldertafel ein nuller Ereignis aufweist, jedoch kann der McNemar-Test ausgewiesen werden.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wurde im Abschnitt 4.3 dargestellt.

Mortalität

Todesfälle

Todesfälle sind aufgrund ihrer klaren Definition ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung des Therapieeffektes und als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Die Todesfälle sind definiert als die Gesamtrate an Todesfällen jeglichen Grundes, die zwischen der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

Morbidität

Ammoniakkonzentration im Blut (24-Stunden-AUC und Ammoniaklevel)

Harnstoffzyklusdefekte zeichnen sich durch eine toxische Akkumulation des Ammoniaks im Blut (Hyperammonämie) und im Gehirn der betroffenen Patienten aus, die in der Folge zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann. Die akute Hyperammonämie (Grenzwert: > 100 µmol/l) ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der schnell zum Tod führen kann. Sie ist definiert als ein Überschreiten der Referenzbereiche der Ammoniakkonzentration im Blut bei gleichzeitiger Symptomatik, welche altersabhängig verschieden und in der Regel unspezifisch ausfallen kann. Häufige Symptome sind Krampfanfälle, Erbrechen, Multiorganversagen oder Bewusstseinsstörungen [Häberle 2012a, Häberle 2012b] Von einer chronischen Hyperammonämie spricht man, wenn stetig Ammoniakkonzentrationen bis zu 200 µmol/l ohne klinische Zeichen einer akuten Hyperammonämie vorliegen. [Häberle 2014] Sie verursacht psychische und neurologische Veränderungen, die sich in einer Verwirrung Desorientierung oder in Stimmungsschwankungen manifestieren können. Darüber hinaus zeigen sich Symptome wie zum Beispiel abdominale Schmerzen, migräneartige Kopfschmerzen, eine verzögerte Entwicklung des Nervensystems oder eine geistige Retardierung. Die chronische Hyperammonämie besitzt einen episodischen Charakter der Zeichen und Symptome. [Häberle 2012a, Häberle 2012b]

Bei Kindern manifestieren sich die Veränderungen der exekutiven Funktion in der Schwierigkeit der Planung sowie der flexiblen Anpassung von situations- und zielorientierten Handlungen, die einen signifikanten Einfluss auf die alltägliche Funktionsfähigkeit haben. [Diaz 2013]

Daraus folgt, dass die Kontrolle des Blutammoniakspiegels das Hauptziel der akuten als auch der chronischen Behandlung der Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt ist. [Lee 2010]

Historische Daten zum Krankheitsverlauf vor Behandlungsmöglichkeit eines Harnstoffzyklusdefektes zeigen eine deutliche Korrelation zwischen dem Ammoniak-Plasmaspiegel und der Morbidität und Mortalität. [Batshaw 1982, Batshaw 2014, Msall 1984, Msall 1988] Unterstützt werden diese Aussagen durch die Publikation von Lee et al., welche einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels (ULN) und der Kontrolle der Symptomatik auf der Basis umfassender Daten nachweisen konnten (siehe auch Abschnitt 4.5.4). [Lee 2015] Zum einen stieg die Anzahl der Patienten mit hyperammonämischen Krisen (HAC) proportional zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels (ULN). Zum anderen waren der Zeitraum bis zur ersten HAC signifikant kürzer und das Risiko von HAC signifikant größer bei Patienten mit einem Ammoniak-Nüchternspiegel $\geq$ 1,0 ULN als bei Patienten mit Nüchternspiegeln < 0,5 ULN. Dieses gesteigerte Risiko war noch ausgeprägter, wenn Patienten unter 6 Jahren (bei denen Nüchternspiegel schwer erhebbar waren), aus den Analysen herausgenommen wurden. Weiterhin korrelierte die kumulative Rate von HAC über 12 Monate stark mit dem Ammoniak-Nüchternspiegel; sie lag bei Patienten mit Ammoniak-Nüchternspiegeln $\geq$ 1,0 ULN mehr als 5 mal höher als bei Patienten mit Nüchternspiegeln < 0,5 ULN. [Lee 2015]

Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in der Negative Opinion des CHMP zu HEPARESC in der Indikation UCD wider. Die *European Medicines Agency* (EMA) beschreibt Ammoniak als wesentliches Toxin, das im Blut kumuliert und negative Ereignisse induziert: "*These (UCDs) are rare inborn conditions in which the liver does not produce particular enzymes involved in removing nitrogen from the body via a substance called urea. As a result, toxic waste products build up in the blood in the form of ammonia which can lead to brain damage, convulsions (fits), coma and death."* [European Medicines Agency (EMA) 2015]

Um eine Neurotoxizität und Folgeschäden (z. B. am Gehirn) zu vermeiden, ist es somit wichtig, den Ammoniakspiegel im Blut möglichst niedrig zu halten und die ULN nicht zu überschreiten. [Lee 2015] Umgekehrt führen eine Reduktion sowie gute Kontrolle des Ammoniakspiegels im Blut zu einer Verbesserung der Mortalität und Morbidität und können daher als patientenrelevante Endpunkte eingestuft werden.

Als Grenzwert für Erwachsene (*Upper Limit of Normal*, ULN) werden in der Fachliteratur je nach Quelle für die Ammoniakkonzentration im Blut unterschiedliche Angaben gemacht. Die *National Organization of Rare Disorders* (NORD) gibt in ihrem Leitfaden für Ärzte einen Grenzwert von 35 µmol/L bei einem Harnstoffzyklusdefekt an. [National Organization of Rare Disorders (NORD) 2012]

Exekutive Funktionen (BRIEF)

Exekutive Funktionen repräsentieren höhere kognitive Verarbeitungsmechanismen [Stuss 1984], die bei der Planung von Handlungen oder schrittweisen Verfolgung von Intentionen von zentraler Bedeutung sind. Sie bezeichnen in ihrer Gesamtheit unabhängige Regulations- und Kontrollmechanismen (die selektiv gestört sein können), welche für die flexible Anpassung von situations- und zielorientierten menschlichen Handlungen – insbesondere in unerwarteten Situationen, die neue Reaktionsmuster erfordern – ausschlaggebend sind. Diese Fähigkeiten sind in hohem Maße vom Arbeitsgedächtnis abhängig und beeinflussen das individuelle Verhalten bei mehrschichtigen Problemstellungen. [Drechsler 2007, Robbins 1998] Die exekutiven Funktionen sind bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten sehr häufig eingeschränkt, und es zeigen sich Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite. [Batshaw 1980, Gyato 2004, Seminara 2010]

Die aus neonatalen Hyperammonämien resultierenden kognitiven Beeinträchtigungen sind in der Literatur umfassend beschrieben worden. [Gropman 2004, Msall 1988, Nicolaides 2002] Häufig sind situationsgebundene Handlungsanpassungen auch durch die verminderte Intelligenz der betroffenen Patienten stark beeinträchtigt. [Msall 1984]

Zur Erfassung exekutiver Funktionsbeeinträchtigungen steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, die für verschiedene Altersgruppen und Indikationen bereits validiert wurden. Ein solches klinisches Fragebogeninstrument sind die BRIEF-Skalen („*Behavior Rating Inventory of Executive Functions*“) [Gioia 2000b], die in drei unterschiedlichen Versionen (Beurteilung durch Eltern, Lehrpersonen [für Kinder / Jugendliche von 5–18 Jahre] und Selbstbeurteilung [BRIEF-SR, Kinder von 11–18 Jahren]) vorliegen. Neben der ursprünglichen Version des BRIEF gibt es noch den BRIEF-P („*Behavior Rating Inventory of Executive Functions-Preschool*“). Der BRIEF-P ist ein Verhaltensinventar für das Kindergartenalter (2–5 Jahre und 11 Monate) und kann von Neuropsychologen, klinischen Psychologen sowie Schul- und Entwicklungspsychologen eingesetzt werden. Die Fremdbeurteilung umfasst jeweils 86 Aussagen, die alltagsrelevante Funktionsbereiche betreffen und anhand einer dreistufigen Skala („trifft nicht zu“ = 0, „trifft manchmal zu“ = 1, „trifft oft zu“ = 2) beurteilt werden. Der exekutive Gesamtwert setzt sich aus zwei Teilen zusammen: dem Verhaltensregulations-Index (mit den Skalen „Hemmen“ [Selbstkontrolle, einem impulsiven Handeln widerstehen und weitere], „Umstellen“ und „Emotionale Kontrolle“) sowie dem Kognitiven Regulations-Index (mit den Skalen „Initiative“, „Arbeitsgedächtnis“, „Planen/Strukturieren“, „Ordnen/Organisieren“ und „Überprüfen“). Die Selbstbeurteilungs-Version enthält 80 Fragen und ist größtenteils parallel dazu aufgebaut, erlaubt aber anhand von Validitätsskalen eine zusätzliche Überprüfung der Konsistenz innerhalb der Einschätzungen und der negativen Färbung der Urteile.

Das BRIEF gilt für eine Vielzahl an Indikationen als valide und ausreichend normiert. [Müller 2012] In einer Validationsstudie von Waisbren et al. zur Anwendung des BRIEF bei metabolischen Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass die Erhebung der exekutiven Funktion mittels BRIEF bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen als ergänzende bzw. zusätzliche Methode zum klinischen Follow-Up bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen

verwendet werden kann. Der BRIEF kann als Frühwarnsystem zur Erkennung von neuropsychologischen Defiziten dienen, für die es einer vollständigen Evaluierung bedarf. Idealerweise kann der BRIEF als regulärer Bestandteil des Follow-Up bei metabolischen Erkrankungen zur Überwachung des Behandlungseffektes und der Erkrankungsprogression eingesetzt werden. [Waisbren 2015]

Neben dem BRIEF (Einschätzung durch Eltern) und dem BRIEF-P-Fragebogen zur Erhebung der exekutiven Funktionen wurden in klinischen Studien zu RAVICTI weitere Fragebögen zur Bewertung der geistigen Fähigkeiten herangezogen. Die *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) ist ein Instrument zur Ermittlung der Intelligenz der Patienten. Eingesetzt werden kann der WASI-Fragebogen bei Patienten im Alter von 6-89 Jahren. Zur Beantwortung aller vier Unterprüfungen werden in etwa 30 Minuten benötigt. [Canivez 2009] Darüber hinaus wurde mittels *Child Behavior Checklist* (CBCL) versucht Verhaltensprobleme bei den Kindern und Jugendlichen zu identifizieren. Es dient der Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten, emotionalen Auffälligkeiten, somatischen Beschwerden sowie sozialen Kompetenzen. Es liegen zwei Versionen der CBCL vor, eine Vorschul-Version (18 Monate–5 Jahre) sowie eine Schulalter-Version (6-18 Jahre). [Noterdaeme 1998] Da jedoch weder WASI noch CBCL im Indikationsgebiet des Harnstoffzyklusdefektes validiert sind, wurde im vorliegenden Modul 4 lediglich der BRIEF zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Hyperammonämische Krise (HAC)

Die hyperammonämische Krise (HAC) zeichnet sich nicht nur durch eine Überschreitung der Ammoniakkonzentration im Blut über die Grenzwerte aus, sondern auch durch eine gleichzeitige Ausprägung einer klinischen Symptomatik. [Häberle 2014] Da Ammoniak hauptsächlich für das Gehirn toxisch ist, sind die meisten Symptome und Anzeichen neurologischer Art. [Häberle 2011b] Ammoniak kann in der Akutsituation rasch zu irreversiblen Schäden führen. Im Vordergrund steht dabei die Entwicklung eines Hirnödems, welches zur Einklemmung des Hirnstamms und zum Tod führen kann. Nach überstandener hyperammonämischer Krise leiden die meisten Patienten in Folge des Hirnödems an bleibenden neurologischen Schäden. [Häberle 2014] Daher stellt die hyperammonämische Krise eine metabolische Notfallsituation dar, welche umgehend intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Stoffwechselzentrum therapiert werden muss. [Bodamer 2009]

Die hyperammonämische Krise stellt aufgrund ihrer Schwere, der entstehenden lebensbedrohlichen Situation sowie möglicher irreversibler Langzeitschäden einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im vorliegenden Dossier wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragebögen SF-36 und PedsQL SF-15 bewertet. Beide Fragebögen sind validiert und in klinischen Studien etabliert. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, Morfeld 2005, Varni 1999a, Varni 1999b]

Short-Form-36 (SF-36)

Der *Short-Form*-36 (SF-36) ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus acht Dimensionen. Die acht Dimensionen beinhalten die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, den körperlichen Schmerz, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden. [NN 2016] Insgesamt lassen sich aus dem SF-36 noch zwei Gesamtpunktzahlen ableiten. Einer für die körperliche Komponente (*physical component summary* [PCS]) und einer für die psychische Komponente (*mental component summary* [MCS]). Maximal kann eine Punktzahl von 100 Punkten erreicht werden. Während eine niedrige Punktzahl eine schlechte Lebensqualität beschreibt, besitzen die Patienten mit einer hohen Punktzahl eine geringere Beeinträchtigung. [NN 2016] Der Fragebogen wird von den Patienten selbst ausgefüllt.

In den Studien wurde die Version 2.0 des SF-36 zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) - *Short-Form*-15 (SF-15)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen wurde in den Studien der *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) - *Short-Form*-15 (SF-15) verwendet.

Der SF-15 Fragebogen wird parallel von den Kindern (5-7 Jahre und 8-12 Jahre) und Jugendlichen (13-18 Jahre) selbst ausgefüllt sowie von einem Elternteil die Lebensqualität des Kindes/Jugendlichen anhand des selbigen Fragebogens bewertet. Diese können über alle Alterskategorien hinweg verglichen werden. [Varni 2014, Varni 1999a]

Der SF-15 umfasst vier Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und schulische Funktionsfähigkeit), die insgesamt 15 Fragen beinhalten. Es kann eine maximale Punktzahl von 100 Punkten erreicht werden, wobei eine hohe Punktzahl eine bessere Lebensqualität wiederspiegelt. Es gibt drei Gesamtscores, von denen sich die psychische Gesundheit aus den Dimensionen emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit zusammensetzt, die körperliche Gesundheit der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit entspricht und die Gesamtpunktzahl alle Dimensionen umfasst. [Varni 2014]

Sicherheit

Nebenwirkungen

Der patientenrelevante Endpunkt „Nebenwirkungen“ umfasst unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

Darüber hinaus werden die unerwünschten Ereignisse auch nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) dargestellt. Die Selektion der unerwünschten Ereignisse fand wie folgt statt: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einer Behandlungsgruppe wurden identifiziert. Von diesen wurden lediglich diejenigen unerwünschten Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, bei denen sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, d. h. statistisch signifikante Unterschiede zeigten.

Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen für den Patienten ist abhängig vom Schweregrad, der Frequenz (Häufigkeit) sowie der Reversibilität der Symptome. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird gemäß der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-V) wie folgt definiert: *„jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt […]“*. [Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2004] Dieser Definition ist zu entnehmen, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse per se als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen sind. Aber nicht nur schwerwiegende, sondern auch milde und moderate unerwünschte Ereignisse haben einen Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer Erhöhung der Morbidität führen sowie eine verringerte Compliance zur Folge haben. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Symptomatik

Unter dem Begriff „Symptom“ werden in der Medizin alle Zeichen zusammengefasst, die vom Patienten selbst oder durch den Arzt wahrnehmbar sind und in Zusammenhang mit der Erkrankung oder der Medikation stehen. Die Gesamtheit aller Symptome ergeben das klinische Bild oder die Symptomatik.

In diesem Endpunkt werden die Symptome, die in Zusammenhang mit der Behandlung des Harnstoffzyklusdefektes stehen, betrachtet. Während der Behandlung dieser chronischen Erkrankung treten bei den Betroffenen Symptome, wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen oder Körpergeruch auf. Diese Nebeneffekte der Behandlung können in der Folge einen Einfluss auf die Therapietreue, die Lebensqualität sowie auch die Morbidität haben. Eine Reduktion dieser Begleiterscheinungen ist daher für die Patienten, welche ihre Medikationen zwischen 3-6 mal/Tag einnehmen müssen, von großer Bedeutung und ist als patientenrelevant anzusehen.

Die Symptome, die in Zusammenhang mit der Behandlung stehen, werden in den Studien auch als unerwünschte Ereignisse erfasst. Auch aus diesem Grunde besitzen sie per se eine Patientenrelevanz. Zu einer Erfassung der Symptome in mehreren Endpunkten (*double counting)* – wie zum Beispiel den unerwünschten Ereignissen – kommt es nicht, da die Symptome in den Langzeitstudien und die unerwünschten Ereignisse in den Kurzzeitstudien dargestellt werden.

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Einordnung in die Nutzenkategorien erfolgte auf der Basis folgender Bewertungs-schemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV)
- für relative Effektmaße ergänzend auf Basis des Methodenpapier 5.0 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen)

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

Der Begriff „Nutzen“ wird in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als der *„[…] patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“* definiert (AM-NutzenV § 2, Absatz 3). Der „Zusatznutzen“ wird dabei als der „qualitativ oder quantitativ“ höhere Nutzen, als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen (AM-NutzenV § 2, Absatz 4). Das Ausmaß und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden *„[…] unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt quantifiziert“* (AM-NutzenV § 5, Absatz 7): [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010]

- *„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;“*

- *„ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen;“*

- *„ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen;“*

- *„ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt;“*

- *„es ist kein Zusatznutzen belegt;“*

- *„der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie; § 7 Absatz 2 Satz 6 bleibt unberührt.“*

Die AM-NutzenV macht keine quantitativen Angaben zur Operationalisierung dieser Einstufung.

Bewertungsschema des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Methodenpapier 5.0)

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko ≥ 5 %[b]	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90
a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums. b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.				

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Es erfolgte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den methodischen Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), sofern die Studienlage dies inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Die Meta-Analysen wurden analog zu den Einzelstudien durchgeführt.

Für den primären Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für die natürlich logarithmierten NH_3-AUC-Werte mit den Faktoren für die Behandlung, Sequenz, Patient eingenistet in einer Sequenz (zufälliger Effekt), Periode und Studie verwendet. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat auf der Skala für den natürlichen Logarithmus wurden mittels *least square means* aus der ANOVA-Analyse erstellt. Die Differenz sowie die Werte des unteren und oberen Randes des Konfidenzintervalls wurden exponiert, um die geometrischen Mittelwerte, das Verhältnis der geometrischen Mittel sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Originalskala zu erhalten. Für den p-Wert wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angegeben. Patienten aus den *Switch-over*-Studien wurden nur für eine Sequenz eingeschlossen. Da die Ammoniakwerte in den einzelnen Studien in unterschiedlichen Laboratorien bestimmt worden sind, wurden sie nach einem einheitlichen Vorgehen normalisiert.

Für die kontinuierlichen Endpunkte wurden jeweils die Mittelwertdifferenz (MD), 95 %-Konfidenzintervalle sowie der zugehörige p-Wert ausgewiesen. Mit Ausnahme der Auswertungen zu den Endpunkten „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ und „Anzahl an Symptomen pro Patient“ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test), wurden die p-Werte mittels eines gepaarten T-Tests berechnet.

Für dichotome Endpunkte wurden das RR, die OR und die ARR inklusive der 95 %-Konfidenzintervalle ausgewiesen. Der p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat-Test einer logistischen Regression mit Anzahl der Ereignisse als Zielvariable sowie Behandlung als zu erklärender Variable. Ausnahme bildeten – wie bereits auf Hauptebene - die dichotomen Endpunkte in den Langzeitstudien „Anzahl der Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ und die „Symptomatik“. Es wurden die gepaarten *Odds Ratios* und die gepaarten Risikodifferenzen inklusive der 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Zum Vergleich der *Odds Ratio* wurde ein McNemar-Test herangezogen. Grundlage für die gepaarte Risikodifferenz bildete eine logistische Regression mit Anzahl der Ereignisse als Zielvariable, Behandlung als zu erklärende Variable und Patient als Wiederholung.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie die visuelle Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgten mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien mit dem entsprechenden Konfidenzintervall (KI) abgebildet wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht gemacht:

„24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“:

Um den Einfluss fehlender Daten auf das Ergebnis des primären Endpunktes zu beurteilen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll geplant.

1. Patienten, die mehr als einen fehlenden Ammoniakwert im Zeitraum zwischen 0-24 Stunden zeigten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2. Die Sensitivitätsanalyse umfasste lediglich die Patienten, für die AUC-Werte berechenbar waren. (Anmerkung: Da bei allen Patienten die AUC-Werte in der Studie berechenbar waren, entspricht die Sensitivitätsanalyse der primären Analyse)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- a priori definierte Subgruppenanalysen
- a posteriori definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie HPN-100-006 a priori definiert:

Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“:

- Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 2 Jahre vs. >2 Jahre)

Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“:

- Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 2 Jahre vs. >2 Jahre)

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit), sofern noch nicht a priori berechnet und sinnvoll, zusätzlich folgende Analysen a posteriori durchgeführt:

- Alter (0-≤ 11 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
- Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])

Eine Untersuchung der Effektmodifikation „Alter“ war für die Studie HPN-100-006 generell nicht möglich, da die Studienpopulation ausschließlich erwachsene Patienten umfasste. Auch die Subgruppengröße „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ ≤ 30 Tage, war mit lediglich 5 Patienten (11,1 %) zu klein, um Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen sinnvoll bewerten zu können. Die Durchführung der Subgruppenanalysen erfolgte daher auf Basis der jeweiligen Meta-Analyse anstatt für die randomisierte, kontrollierte Studie HPN-100-006, um eine ausreichend große Studienpopulation zugrunde legen zu können.

Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)

In der *Integrated Summary of Efficacy and Safety* (ISE/ISS), in welche die Studien

- UP-1204-003
- HPN-100-005 und HPN-100-005SE
- HPN-100-006 und HPN-100-007
- HPN-100-012 und HPN-100-012SE

einflossen, wurden bereits Patienten < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre in Subgruppenanalysen gesondert betrachtet, um zu analysieren, ob eine dieser Patientengruppen möglicherweise in besonderem Maße von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitieren könnte. Darüber hinaus wurden in der ISE/ISS noch die weiteren Alterskategorien 29 Tage-< 2 Jahre, 2-5 Jahre, 6-11 Jahre, 2-11 Jahre, 12-17 Jahre betrachtet.

Im vorliegenden Dossier wurde die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) in die Altersgruppen 0-≤ 11 Jahre sowie ≥ 12-< 18 Jahre unterteilt, da generell zu beobachten ist, dass Patienten während der Pubertät häufig eine Verschlechterung erfahren. Dies liegt zum einen daran, dass sie nachlässiger, selbstständiger und im Alltag mobiler werden, und zum anderen reicht die Restfunktion des Enzyms in der Leber häufig nicht aus, die rasche Gewichtszunahme zu kompensieren. [Häberle 2012b] Ein durchschnittliches Eintrittsalter in die Pubertät ist gemäß Fachliteratur nicht einheitlich definiert, da die Entwicklung der Heranwachsenden sehr individuell verläuft. Oftmals werden Spannen angegeben. Um einen geeigneten Trennwert im vorliegenden Dossier heranziehen zu können, wird daher die puberale Wachstumsphase herangezogen. Das schnelle Körperwachstum einschließlich der Gewichtszunahme stellt unter anderem ein Hauptproblem in der Pubertät der Patienten dar, weil die Enzymaktivität dieses nicht kompensieren kann. Gemäß Literatur fängt die puberale Wachstumsphase im Durchschnitt bei 12 Jahren an, weshalb diese Altersgrenze auch für den Trennwert herangezogen wurde. [König 2008, Koppers 2003]

Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])

Zur Beurteilung des Einflusses des Schweregrads auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat wurde der Beginn des Harnstoffzyklusdefektes herangezogen. Während Patienten, bei denen die Erkrankung innerhalb der ersten 28 Tage nach Geburt ausbricht, sofort lebenslänglich medikationspflichtig sind, ist bei Patienten > 28 Tagen noch eine Restaktivität des Enzyms vorhanden, welche eine Medikationspflicht nicht immer notwendig macht. Daher können die Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt in solche mit einer eher schweren (*early onset*) und einer eher milden (*late onset*) Verlaufsform differenziert werden. [Brusilow 1996, Häberle 2011a] Während die Mortalität innerhalb der Patientengruppe mit frühem Krankheitsbeginn bis zu 50 % beträgt, zeigen die Patienten mit

Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter eine Gesamtsterblichkeit von 28 %. [Nassogne 2005, Regier 2013] Die Verlaufsformen nach Stoffwechselentgleisung können bei *late onset* Patienten jedoch ebenso dramatisch sein, wie in den frühmanifesten Formen. [Mönch 2010]

Gemäß Literatur wird *early onset* definiert als die Zeit ab der Geburt bis zu den ersten ≤ 28 Tage im Lebensalter und ein *late onset* als > 28 Tage nach Geburt. [Kölker 2015b] In den Studienberichten der Zulassungsstudien wurde das Auftreten des Harnstoffzyklusdefektes über das neonatale Stadium (≤ 30 Tage) definiert. Eine Selektion der Patienten gemäß des Trennwertes ≤ 28 Tage in den einzelnen Studien war aufgrund der Erfassung über den definierten Zeitraum von ≤ 30 Tage nicht möglich. Jedoch wird nicht von einer Verzerrung der Effektmodifikationen aufgrund der zusätzlichen zwei Tage ausgegangen. Daher wird in den a posteriori definierten Subgruppenanalysen die in den Studienberichten erfasste Einteilung ≤ 30 Tage vs. > 30 Tage als Trennwert herangezogen.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 09.12.2015 hielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fest, dass Effektmodifikatoren berücksichtigt werden sollen, soweit dies sinnvoll ist. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015] Demnach wurde im vorliegenden Dossier eine Effektmodifikation hinsichtlich der Gendefekte des Harnstoffzyklus nicht berücksichtigt. Die in den Studien vorhandene prozentuale Verteilung der Gendefekte entspricht weitgehend den Zahlen aus der Literatur zur Verteilung in UCD-Patienten (ausführlich beschrieben in Modul 3; Tabelle 3-1). Demnach besitzen 94,0 % der 100 Patienten in den Studien einen Ornithin-Transcarbamylase- (OTC), Argininosuccinat-Synthetase- (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL)-Mangel (Studie HPN-100-006: 95,6 %), wobei ein OTC-Defekt mit 69,0 % am häufigsten vorliegt (Studie HPN-100-006: 88,9 %). Die Enzymdefekte Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS1), Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom (HHH) und Arginase I (ARG) umfassen lediglich zwischen 1-3 % der Patienten in den Studienpopulationen. Zudem lässt der Gendefekt nur bedingt eine Aussage über die Schwere der Erkrankung zu.

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass das klinische Erkrankungsbild umso schwerer ist, je proximaler das betroffene Enzym liegt. Schwere Erkrankungsverläufe können somit insbesondere bei CPS1-Defekten, OTC-Defekten (insbesondere bei männlichen Patienten) sowie ASS-Defekten erwartet werden, da hier die ersten drei Schritte im Harnstoffzyklus betroffen sind. [Müller-Marbach 2011] Hinsichtlich der Erkrankungsschwere bleibt festzuhalten, dass bei spätmanifestem Auftreten der Verlauf oftmals weniger schwerwiegend ist, jedoch nachhaltig Defizite in den neurologischen, kognitiven und motorischen Fähigkeiten bestehen. Nach einer Stoffwechselentgleisung kann der Verlauf aber ebenso dramatisch wie bei den schweren frühmanifesten Formen sein. [Mönch 2010]

Daher wird im Folgenden auf eine Untersuchung der Effektmodifikation (UCD-Gendefekt) verzichtet.

Generell zeigen sich hinsichtlich des Erkrankungsbildes, der Ausprägung sowie der Schwere des Harnstoffzyklusdefektes keine Geschlechtsunterschiede zwischen Männern und Frauen.

Es ist jedoch aus der Fachliteratur bekannt, dass für den OTC-Subtyp Unterschiede im Erscheinungsbild zwischen männlichen und weiblichen Patienten feststellbar sind. Während männliche Patienten bereits früher, häufiger und oftmals auch schwerer betroffen sind, treten bei Frauen mit OTC-Mangel die Symptome meistens erst in späterem Alter auf. Das Auftreten der Symptome ist meist an bestimmte Auslöser gekoppelt, wie zum Beispiel postpartaler Stress, parenterale Ernährung mit hoher Proteinzufuhr, gastrointestinale Blutungen, Verabreichung von Valproinsäure, Infektionen, sowie postoperativer Stress. [Machado 2014, Summar 2005] Nichtsdestotrotz ergeben sich daraus keine Unterschiede im Behandlungsbild. Um den Einfluss des Geschlechtes unter Hinzuziehung des Gendefektes in Subgruppenanalysen untersuchen zu können, müsste die geringe Anzahl an Patienten in den Studienpopulationen doppelt (Geschlecht + Subtyp) differenziert werden. Es würde demnach eine Subgruppe von einer Subgruppe untersucht. Die daraus resultierenden Subgruppengrößen (Anzahl der Patienten innerhalb dieser Sub-Subgruppen) wären zu klein, um eine zuverlässige Aussage über die Effektmodifikation treffen zu können. Daher wird in Anlehnung an die Niederschrift zum Beratungsgespräch („*Laut Dossiervorlage sollen die o. g. Faktoren bezüglich einer Effektmodifikation generell berücksichtigt werden,* ***soweit sinnvoll***.“) auf eine Darstellung dieser Subgruppe im vorliegenden Dossier verzichtet. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015]

Interaktionsterme

Die zur Berechnung der Interaktionsterme zugrundeliegenden Modelle wurden analog der Hauptebene herangezogen. Dem Modell wurden entsprechend die Kovariaten sowie die Interaktionsterm Kovariate*Behandlung hinzugefügt.

Aufgrund der resultierenden Subgruppengrößen und den geringen Ereignisraten innerhalb der Subgruppen waren sowohl die Schätzer als auch die Interaktions-p-Werte in vielen Fällen nicht berechenbar. Da folglich eine konsistente Darstellung der Interaktionsterme nicht möglich war, wurde die Bewertung der Effektmodifikationen auf Basis der einzelnen Subgruppenergebnisse vorgenommen. Daher wurden in einem ersten Schritt alle Effektmodifikationen berechnet und auf Basis der Meta-Analysen samt Schätzer, Konfidenzintervallen und p-Werten tabellarisch dargestellt. Nachfolgend wurden die beobachteten Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen beschrieben und in einen Gesamtkontext gebracht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
HPN-100-006	ja	ja	abgeschlossen	11 Monate	1.Natriumphenylbutyrat gefolgt von Glycerolphenylbutyrat-Placebo 2. Glycerolphenylbutyrat gefolgt von Natriumphenylbutyrat-Placebo
HPN-100-021	nein	ja	laufend	28 Monate	1. Natriumphenylbutyrat gefolgt von Glycerolphenylbutyrat in einer Anfangsdosis, die 5 g/m^2/Tag Phenylbutyrat entspricht 2. Natriumphenylbutyrat gefolgt von Glycerolphenylbutyrat in einer Anfangsdosis, die 5 g/m^2/Tag Phenylbutyrat entspricht

Aufgrund des Orphan-Status von Glycerolphenylbutyrat und der damit einhergehenden nur sehr geringen Patientenzahl in den Studien sowie der vorliegenden chronischen Erkrankung, wurden über das Einschlusskriterien E1 (RCT) hinaus zur Komplettierung der Evidenz weitere Studien mit geringerer Ergebnissicherheit (nicht randomisierte Studien) für die Bewertung einzelner Endpunkte herangezogen. Bedingung für die Heranziehung einer Studie war die Möglichkeit eines Vergleiches zwischen Glycerolphenylbutyrat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat. Die weiteren in Tabelle 4-4 gelisteten Einschlusskriterien wurden dabei berücksichtigt.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Studien

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
UP1204-003	ja	ja	abgeschlossen	10 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Dosis Natriumphenylbutyrat entspricht 2. Natriumphenylbutyrat in einer individuellen Dosierung
HPN-100-004	ja	ja	abgebrochen	10 Monate	1.Natriumphenylbutyrat gefolgt von Glycerolphenylbutyrat 2. Glycerolphenylbutyrat gefolgt von Natriumphenylbutyrat
HPN-100-005	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	1. Natriumphenylbutyrat dreimal täglich zu den Mahlzeiten für 7 Tage gefolgt von Phenylbutyrat-äquimolarer Glycerolphenylbutyrat-Dosis dreimal täglich für 7 Tage, 2. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Phenylbutyrat-äquimolarer Natriumphenylbutyrat-Dosis entspricht oder der in der HPN-100-006 *switch-over*-Phase täglich verabreichten Dosis
HPN-100-005SE	ja	ja	abgeschlossen	23 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Phenylbutyrat-äquimolarer Natriumphenylbutyrat-Dosis entspricht oder der in der HPN-100-005 switch-over-Phase täglich verabreichten Dosis 2. *NaPBA als medizinische Vorgeschichte erfasst (historischer Vergleich mit NaPBA)*

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
HPN-100-007	ja	ja	abgeschlossen	23 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Dosis Natriumphenylbutyrat entspricht oder der in der HPN-100-006 *switch-over*-Phase täglich verabreichten Dosis 2. *NaPBA als medizinische Vorgeschichte erfasst (historischer Vergleich mit NaPBA)*
HPN-100-009	nein	ja	abgeschlossen	18 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat 3─6 Mal täglich, in einer individuellen Dosierung (abhängig von Vormedikation und hyperammonämischen Krisen; siehe nachfolgend) Ein Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat findet statt von: – Natriumphenylacetat + Natriumbenzoat bei neu diagnostizierten Patienten unter hyperammonämischer Krise – direkt bei neu diagnostizierten Patienten ohne hyperammonämische Krise – Natriumphenylbutyrat (bei stabilen Patienten)[b] – Natriumbenzoat (bei stabilen Patienten)
HPN-100-011[a]	ja	ja	6 kanadische Patienten laufend, 76 US-Patienten abgeschlossen	Bis zur Vermarktung in Kanada	1. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Dosis Natriumphenylbutyrat entspricht oder der täglich verabreichten Dosis in den Studien HPN-100-005SE oder HPN-100-007

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
HPN-100-012	ja	ja	abgeschlossen	21 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat 3─4 Mal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Dosis Natriumphenylbutyrat am Tag 1 entspricht 2. Natriumphenylbutyrat 3─4 täglich
HPN-100-012 SE	ja	ja	abgeschlossen	19 Monate	1. Glycerolphenylbutyrat dreimal täglich in einer Dosierung, die der dem Patienten verschriebenen täglichen Dosis Natriumphenylbutyrat entspricht oder der in der HPN-100-012 *switch-over*-Phase täglich verabreichten Dosis 2. *NaPBA als medizinische Vorgeschichte erfasst (historischer Vergleich mit NaPBA)*
HPN-100-014[c]	nein	ja	laufend	10 Jahre	-
HZNP-RAV-401[d]	nein	ja	laufend	10 Jahre	-

a: Die Studie HPN-100-011 ist nicht auf Vergleich angelegt, sondern nur zur Beobachtung weiterer Patienten in einem klinischen Setting.

b: Innerhalb der Studie HPN-100-009 macht die relevante Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat einen Anteil < 80 % aus. Folglich wird diese gemäß Methodik (siehe Abschnitt 4.2.4) nicht im vorliegenden Dossier im Detail herangezogen. Ergänzend werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Hyperammonämische Krise“ in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

c: Die Studie HPN-100-014 ist ein Register und nicht auf den Vergleich ausgelegt, sondern erhebt Daten im klinischen Setting der Patienten mit UCD.

d: Die Studie HZNP-RAV-401 ist ein europäisches Register und nicht auf den Vergleich ausgelegt, sondern erhebt Daten im klinischen Setting der Patienten mit UCD.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 12.02.2018 wieder

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
HPN-100-021	Verletzt Einschlusskriterium E6 (laufende Studie: kein Studienbericht verfügbar)

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere vergleichende Studien

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
HPN-100-004	Verletzt Einschlusskriterium E6 (Studie vorzeitig abgebrochen: kein Studienbericht verfügbar)
HPN-100-009	Verletzt Einschlusskriterium E4 (die relevante Vergleichstherapie umfasst lediglich 60 % aller Vergleichstherapien in der Studie; gemäß Methodik werden folglich nicht alle Kriterien für den Einschluss der Studie erfüllt.)
HPN-100-011	Verletzt Einschlusskriterium E4 (keine Vergleichstherapie)
HPN-100-014	Verletzt Einschlusskriterium E3 (keine Intervention)
HZNP-RAV-401	Verletzt Einschlusskriterium E3 (keine Intervention)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

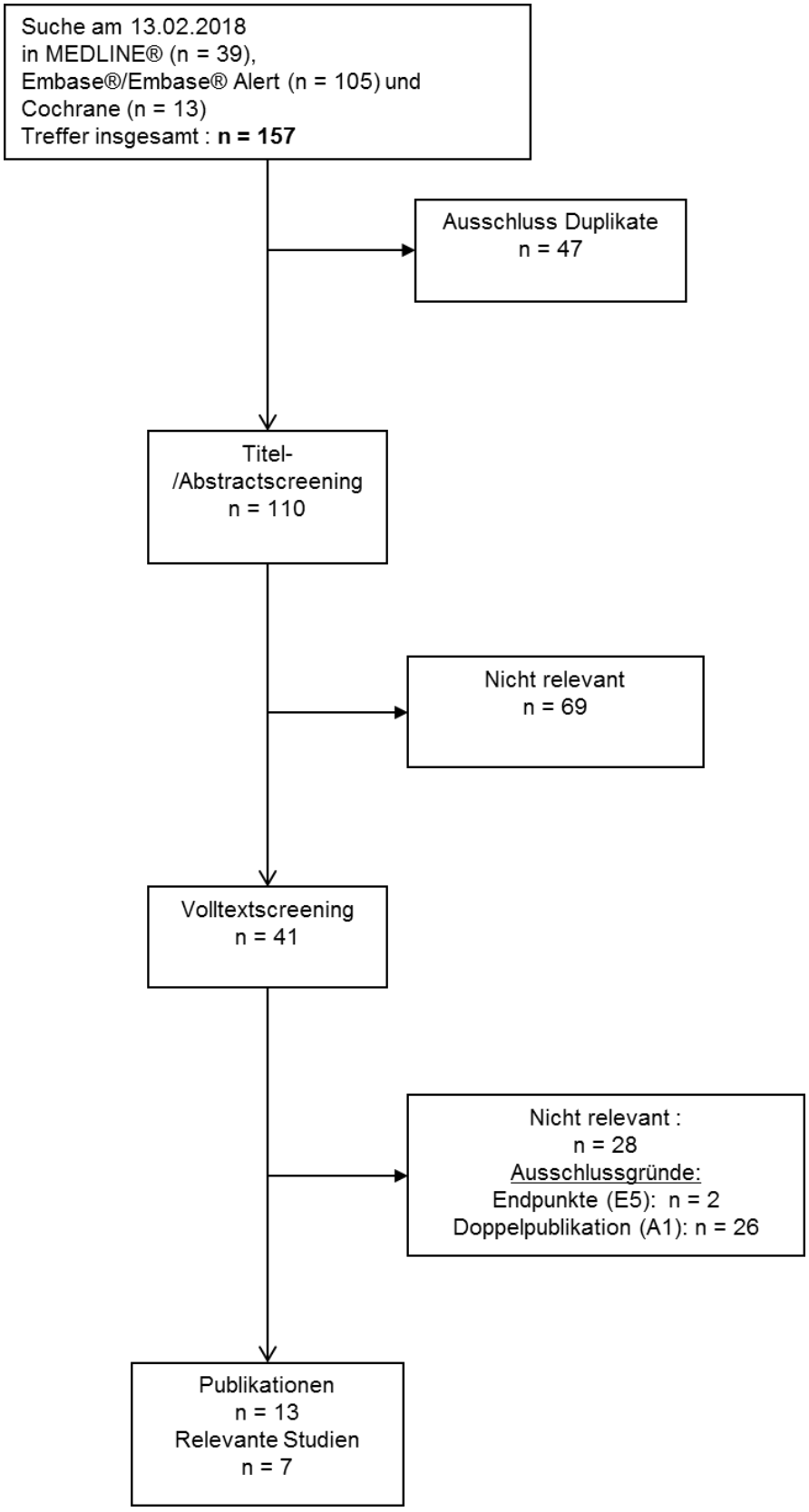

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (*Cochrane Library*, MEDLINE®, Embase®/Embase® Alert) am 13.02.2018 ergab 157 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (47) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (69), wurden insgesamt 41 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 28 Publikationen ausgeschlossen, da zwei Veröffentlichungen das Einschlusskriterium E5 (Endpunkte) bzw. 26 Publikationen Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation) verletzten. Somit liegen 13 relevante Publikationen vor. Diese Publikationen können nachfolgend sieben Studien zugeordnet werden, wobei einzelne Publikationen mehrere Studien beinhalten und daher mehrfach zugeordnet wurden:

Eingeschlossene Publikationen (den Studien zugeordnet):

RCT

Studie HPN-100-006

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2016; 117(1): 27-32. [Lee 2016]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Weitere Studien

Studie HPN-100-005

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., Merritt, J. L., 2nd, Feigenbaum, A., Jomphe, C. et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Molecular genetics and metabolism 2011; 103(4): 323-329. [Lichter-Konecki 2011]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging

compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-005 SE

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-007

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and

long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-012

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Berry, S. A., Longo, N., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Smith, W. E. et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. Molecular genetics and metabolism 2017; 122(3): 46-53. [Berry 2017]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with

urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Smith, W., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Harding, C. O. et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. The Journal of pediatrics 2013; 162(6): 1228-1234, 1234.e1. [Smith 2013]

Studie HPN-100-012 SE

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Berry, S. A., Longo, N., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Smith, W. E. et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. Molecular genetics and metabolism 2017; 122(3): 46-53. [Berry 2017]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie UP1204-003

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

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 2010; 100(3): 221-228. [Lee 2010]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Darüber hinaus existiert eine weitere Publikation, die den Studien HPN-100-005 SE, HPN-100-007 sowie HPN-100-012 SE zugeordnet werden kann und die bei der bibliografischen Recherche nicht identifiziert wurde:

Kent, J. D., Holt, R. J. Hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders on chronic nitrogen scavenger therapy with either sodium phenylbutyrate or glycerol phenylbutyrate. Neuropsychiatry (London) 2016; 7(1): 578–583. [Kent 2016]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
HPN-100-006	**ClinicalTrials.gov:** NCT00992459 [Horizon Pharma Ireland 2017j] **ICTRP Search Portal:** NCT00992459 [Horizon Pharma Ireland 2017i]	ja	ja [Diaz 2013, Lee 2016, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]	abgeschlossen
HPN-100-021	**ClinicalTrials.gov:** NCT03335488 [Horizon Therapeutics 2018] **ICTRP Search Portal**: EUCTR2015-000075-27-BE [Horizon Therapeutics 2016] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2015-000075-27 [Horizon Therapeutics 0000]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere vergleichende Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
UP-1204-003	**ClinicalTrials.gov:** NCT00551200 [Horizon Pharma Ireland 2017g] **ICTRP Search Portal:** NCT00551200 [Horizon Pharma Ireland 2017e]	ja	ja [Diaz 2013, Lee 2015, Lee 2010, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]	abgeschlossen
HPN-100-005	**ClinicalTrials.gov:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017c] **ICTRP Search Portal:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003246-26 [Hyperion Therapeutics 0000b]	ja	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Lichter-Konecki 2011, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]	abgeschlossen
HPN-100-005 SE	**ClinicalTrials.gov:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017c] **ICTRP Search Portal:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017a] **EU Clinical Trials Register**: EudraCT Number: 2014-003247-36 [Hyperion Therapeutics 0000c]	ja	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Nagamani 2015]	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
HPN-100-007	**ClinicalTrials.gov:** NCT00947297 [Horizon Pharma Ireland 2017b] **ICTRP Search Portal:** NCT00947297 [Horizon Pharma Ireland 2017f]	ja	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Mokhtarani 2013, Nagamani 2015]	abgeschlossen
HPN-100-012	**ClinicalTrials.gov:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017d] **ICTRP Search Portal:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017h] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003248-12 [Hyperion Therapeutics 0000d]	ja	ja [Berry 2014, Berry 2017, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Monteleone 2013, Nagamani 2015, Smith 2013]	abgeschlossen
HPN-100-012 SE	**ClinicalTrials.gov:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017d] **ICTRP Search Portal:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017h] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003249-82 [Hyperion Therapeutics 0000a]	ja	ja [Berry 2014, Berry 2017, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Nagamani 2015]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials*, *ICTRP Search Portal*, *ClinicalTrials.gov*, PharmNet.Bund) wurde am 12.02.2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HPN-100-006	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2011a]	ja **ClinicalTrials.gov** NCT00992459 [Horizon Pharma Ireland 2017j] **ICTRP Search Portal:** NCT00992459 [Horizon Pharma Ireland 2017i]	ja [Diaz 2013, Lee 2016, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-12: Studienpool – weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
weitere vergleichende Studien, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HPN-100-005	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2011b]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017c] **ICTRP Search Portal:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003246-26 [Hyperion Therapeutics 0000b]	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Lichter-Konecki 2011, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
HPN-100-005 SE	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2011c]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017c] **ICTRP Search Portal:** NCT00947544 [Horizon Pharma Ireland 2017a] **EU Clinical Trials Register**: EudraCT Number: 2014-003247-36 [Hyperion Therapeutics 0000c]	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Nagamani 2015]
HPN-100-007	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2011d]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT00947297 [Horizon Pharma Ireland 2017b] **ICTRP Search Portal:** NCT00947297 [Horizon Pharma Ireland 2017f]	ja [Berry 2014, Diaz 2013, Lee 2015, Mokhtarani 2013, Nagamani 2015]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
HPN-100-012	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2012]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017d] **ICTRP Search Portal:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017h] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003248-12 [Hyperion Therapeutics 0000d]	ja [Berry 2014, Berry 2017, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Monteleone 2013, Nagamani 2015, Smith 2013]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
HPN-100-012 SE	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2013]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017d] **ICTRP Search Portal:** NCT01347073 [Horizon Pharma Ireland 2017h] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2014-003249-82 [Hyperion Therapeutics 0000a]	ja [Berry 2014, Berry 2017, Lee 2015, Mokhtarani 2015, Mokhtarani 2013, Nagamani 2015]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
UP-1204-003	ja	ja	nein	ja [Hyperion Therapeutics 2011e]	ja **ClinicalTrials.gov** NCT00551200 [Horizon Pharma Ireland 2017g] **ICTRP Search Portal:** NCT00551200 [Horizon Pharma Ireland 2017e]	ja [Diaz 2013, Lee 2015, Lee 2010, Mokhtarani 2013, Mokhtarani 2012, Monteleone 2013, Nagamani 2015]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
HPN-100-006	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, cross-over, Phase-III-Studie	Erwachsene mit einer Harnstoffzyklus-störung, die mit Natriumphenyl-butyrat behandelt wurden	Natriumphenyl-butyrat + Glycerolphenyl-butyrat-Placebo gefolgt von Glycerolphenyl-butyrat und Natriumphenyl-butyrat-Placebo(n=22) Glycerolphenyl-butyrat + Natriumphenyl-butyrat-Placebo gefolgt von Natriumphenyl-butyrat + Glycerolphenyl-butyrat-Placebo (n=24)	10/2009─09/2010 Screening: 30 Tage Behandlung: 4 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage	USA, Kanada 12.10.2009-09.09.2010	**Primärer Endpunkt:** 24-Std. AUC ($AUC_{0–24}$) für Ammoniak-konzentration im Blut an Tagen 14 und 28 **Sekundäre Endpunkte:** Anzahl und Schweregrad von symptomatischen hyperammonämischen Krisen, *Pharmakokinetische und pharmakodynamische Zielkriterien:* - Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut, *Sicherheitszielkriterien:* - Rate an unerwünschten Ereignissen in jeder Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Glycerolphenyl-butyrat**	**Natriumphenyl-butyrat**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HPN-100-006	Glycerolphenylbutyrat, Lösung, Dosierung abhängig vom Körpergewicht, dreimal täglich zur Mahlzeit + Natriumphenylbutyrat Placebo	Natriumphenylbutyrat, Tablette oder Granulat, Dosierung abhängig vom Körpergewicht, dreimal täglich zur Mahlzeit + Glycerolphenylbutyrat Placebo	<u>*Vorbehandlung*</u> Innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn (Tag 1) durfte keine Prüfsubstanz im Rahmen von klinischen Studien eingenommen werden. Arzneimittel die bekanntermaßen Ursache für eine Hyperammonämie (z. B. Valproat) darstellen, den Proteinkatabolismus erhöhen (z. B. Kortikosteroide) oder die renale Ausscheidung beeinflussen, waren innerhalb 24 Stunden vor Tag 1 nicht erlaubt. Auch der Gebrauch von anderen Arzneimitteln als Natriumphenylbutyrat, die die Ammoniakkonzentration im Blut senken, einschließlich Natriumbenzoat, waren innerhalb einer Woche vor Tag 1 verboten. <u>*Begleittherapie*</u> Die Medikationen, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes weitergenommen werden. Alle Begleitmedikationen, einschließlich Dosisadjustierungen, und ihrer Indikation mussten protokolliert werden (z. B. eCRF). <u>*Verbotene Behandlungen*</u> Folgende Medikationen waren während der Studie nicht erlaubt: • Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperammonämie verursachen (z. B. Valproat) • Arzneimittel, die bekanntermaßen den Proteinkatabolismus erhöhen (z. B. Kortikosteroide) • Arzneimittel, die bekanntermaßen die renale Ausscheidung signifikant beeinflussen. (z. B. Probenecid) • Arzneimittel die bekanntermaßen die Ammoniakkonzentration im Blut senken, einschließlich Natriumbenzoat

	Wenn nach Meinung des behandelnden Arztes eine dieser Medikationen zur Behandlung des Patienten während der Studienteilnahme notwendig war, musste der Prüfarzt, in Zusammenarbeit mit der medizinischen Überwachung, die Umsetzung einer vorzeitigen Beendigung diskutieren. *Ernährung* Alle Patienten mussten eine eiweißarme Diät einhalten und Aminosäuren-Ergänzungsmittel, die vom Prüfarzt für sie verschrieben wurden, einnehmen. Die gewählte Diät war abhängig vom Alter und der verbleibenden Enzymaktivität und wurde nicht für die Studie verändert. *Compliance* Die Compliance wurde anhand der Studienmedikations-Tagebücher der Patienten bei jeder Visite gesammelt. Darüber hinaus fand noch eine optische Überprüfung der zurückgegebenen Studienmedikationen statt.
eCRF = *electronic Case Report Form*; z. B. = zum Beispiel	

Tabelle 4-15: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten

Begleitmedikamente	**Glycerolphenylbutyrat (N = 44)**	**Natriumphenylbutyrat (N = 45)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	43 (97,7 %)	42 (93,3 %)
Andere Psychostimulanzien und Nootropika	29 (65,9 %)	29 (64,4 %)
Citrullin	28 (63,6 %)	28 (62,2 %)
Calcium	11 (25,0 %)	11 (24,4 %)
Calcium	7 (15,9 %)	7 (15,6 %)
Multivitamine	9 (20,5 %)	9 (20,0 %)
Multivitamin/00831701	9 (20,5 %)	9 (20,0 %)
Andere Nährstoffe	8 (18,2 %)	8 (17,8 %)
andere Nährstoffe	8 (18,2 %)	8 (17,8 %)
Aminosäuren und Derivate	7 (15,9 %)	7 (15,6 %)
Levocarnitin	5 (11,4 %)	5 (11,1 %)
Aminosäuren	6 (13,6 %)	6 (13,3 %)
Aminosäuren	5 (11,4 %)	5 (11,1 %)
Aminosäuren, inklusive Kombinationen mit Polypeptiden	5 (11,4 %)	5 (11,1 %)
Arginin	5 (11,4 %)	5 (11,1 %)
Anilide	7 (15,9 %)	5 (11,1 %)
Paracetamol	6 (13,6 %)	4 (8,9 %)
Propionsäure Derivate	4 (9,1 %)	5 (11,1 %)
Ibuprofen	4 (9,1 %)	5 (11,1 %)
Die Häufigkeiten und Prozentzahlen basieren auf den Angaben der *Safety*-Population.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose** **n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes** **n (%)**
HPN-100-006 HPN-100 → NaPBA	23	28,52 (10,526) 18,0 55,0	30,4/69,6	OTC: 20 (87,0) ASS: 3 (13,0) CPS1: 0 (0,0)	Neonatal[a]: 4 (17,4) Infantil[b]: 2 (8,7) Kindesalter[c]: 11 (47,8) Erwachsen[d]: 6 (26,1)
HPN-100-006 NaPBA → HPN-100	22	37,14 (15,091) 18,0 75,0	31,8/68,2	OTC: 20 (90,9) ASS: 0 (0,0) CPS1: 2 (9,1)	Neonatal: 1 (4,5) Infantil: 3 (13,6) Kindesalter: 9 (40,9) Erwachsen: 9 (40,9)
HPN-100-006 Gesamt	45	32,73 (13,530) 18,0 75,0	31,1/68,9	OTC: 40 (88,9) ASS: 3 (6,7) CPS1: 2 (4,4)	Neonatal: 5 (11,1) Infantil: 5 (11,1) Kindesalter: 20 (44,4) Erwachsen: 15 (33,3)

a: Neonatal ist definiert als 0 – ≤ 30 Tage
b: Infantil ist definiert als > 30 Tage – ≤ 2 Jahre
c: Kindesalter ist definiert als > 2 Jahre
d: Erwachsen ist definiert als ≥ 18 Jahre
HPN-100 = Glycerolphenylbutyrat; NaPBA = Natriumphenylbutyrat
Die Häufigkeiten und Prozentzahlen basieren auf den Angaben der *Safety*-Population.

Weitere vergleichende Studien

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere vergleichende Kurzzeitstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Safety*-Population

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose** **n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes** **n (%)**
Studie UP-1204-003					
UP-1204-003 *Gesamt*	14	35,7 (16,3) 21,0 73,0	35,7/64,3	OTC: 12 (85,7) ASS: 1 (7,1) HHH: 1 (7,1)	Neonatal: 1 (7,1) Infantil: 3 (21,4) Kindesalter oder Erwachsen: 10 (71,4)
Studie HPN-100-005					
HPN-100-005 *Gesamt*	11	10,2 (3,95) 6,0 17,0	9,1/90,9	OTC: 9 (81,8) ASS: 1 (9,1) ASL: 1 (9,1)	Neonatal: 3 (27,3) Infantil: 3 (27,3) Kindesalter: 5 (45,5)
Studie HPN-100-012					
HPN-100-012 *Gesamt*	15	2,87 (1,885) 0,0 5,0	53,3/46,7	OTC: 3 (20,0) ASS: 3 (20,0) ASL: 8 (53,3) ARG: 1 (6,7)	Neonatal: 13 (86,7) Infantil: 2 (13,3)
Pooling aller vier Kurzzeitstudien					
Glycerolphenyl-butyrat	80	24,49 (17,618) 0,2 75,0	32,5/67,5	OTC: 60 (75,0) ASS: 8 (10,0) HHH: 1 (1,3) CPS1: 1 (1,3) ASL: 9 (11,3) ARG: 1 (1,3)	Neonatal oder Infantil: 34 (42,5) Kindesalter oder Erwachsen: 46 (57,5)
Natriumphenyl-butyrat	85	25,05 (17,499) 0,2 75,0	32,9/67,1	OTC: 64 (75,3) ASS: 8 (9,4) HHH: 1 (1,2) CPS1: 2 (2,4) ASL: 9 (10,6) ARG: 1 (1,2)	Neonatal oder Infantil: 35 (41,2) Kindesalter oder Erwachsen: 50 (58,8)

Neonatal ist definiert als 0 – ≤ 30 Tage
Infantil ist definiert als > 30 Tage – ≤ 2 Jahre
Kindesalter ist definiert als > 2 Jahre
Erwachsen ist definiert als ≥ 18 Jahre
Die Studiencharakteristika der gepoolten Daten basieren auf der ITT-Population.

Tabelle 4-18: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten – Studie UP-1204-003

Begleitmedikamente	**Glycerolphenylbutyrat (N = 10)**	**Natriumphenylbutyrat (N = 14)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	10 (100,0 %)	14 (100,0 %)
Andere Psychostimulanzien und Nootropika	6 (60,0 %)	8 (57,1 %)
Citrullin	6 (60,0 %)	8 (57,1 %)
Antidepressiva	5 (50,0 %)	8 (57,1 %)
Antihistaminika zum systemischen Gebrauch	3 (30,0 %)	5 (35,7 %)
Medikamente bei Magengeschwür und Refluxösophagitis	3 (30,0 %)	5 (35,7 %)
Lipidsenker	4 (40,0 %)	5 (35,7 %)
Weitere Verdauungstrakt und Metabolismus Arzneistoffe	3 (30,0 %)	4 (28,6 %)
Adrenergika	1 (10,0 %)	3 (21,4 %)
Abschwellende Arzneimittel und andere nasale Zubereitungen für den topischen Gebrauch	2 (20,0 %)	3 (21,4 %)
Leberbehandlung	2 (20,0 %)	3 (21,4 %)
Arginin	2 (20,0 %)	3 (21,4 %)
Angiotensin-II-Antagonisten	1 (10,0 %)	2 (14,3 %)
Antiepileptika	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)
Antipsychotika	0 (0,0 %)	2 (14,3 %)
Anxiolytika	1 (10,0 %)	2 (14,3 %)
Calcium	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)
Calcium	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)
Hypnotika und Sedativa	1 (10,0 %)	2 (14,3 %)
Intravenöse Lösungszusätze	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Argininhydrochlorid	0 (0,0 %)	1 (7,1 %)
Lysin	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Multivitamine	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)
Multivitamin/01229101	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)
Andere Analgetika und Antipyretika	0 (0,0 %)	2 (14,3 %)
ACE Inhibitoren	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Antazida	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Anti-Akne Präparate zur topischen Anwendung	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Antiarrhythmika, Klasse I und III	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Antimigräne Medikamente	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Chemotherapeutika zur topischen Anwendung	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Hustenstiller	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Arzneimittel mit Wirkung auf die Knochenstruktur und Mineralisierung	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Arzneimittel bei funktionellen Darmstörungen	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)

Begleitmedikamente	**Glycerolphenylbutyrat (N = 10)**	**Natriumphenylbutyrat (N = 14)**
Diuretika	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Intravenöse Lösungen	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Lipidsenker	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Inegy	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Multivitamine, Kombinationen	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Centrum/00554501	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Muskelrelaxantien	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Schilddrüsenmedikamente	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Topische Medikamente bei Muskelschmerzen	1 (10,0 %)	1 (7,1 %)
Die Häufigkeiten und Prozentzahlen basieren auf den Angaben der *Safety*-Population.		

Tabelle 4-19: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten – Studie HPN-100-005

Begleitmedikamente	**Glycerolphenylbutyrat (N = 11)**	**Natriumphenylbutyrat (N = 11)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)
Andere Psychostimulanzien und Nootropika	9 (81,8 %)	9 (81,8 %)
Citrullin	9 (81,8 %)	9 (81,8 %)
Multivitamine	5 (45,5 %)	5 (45,5 %)
Calcium	4 (36,4 %)	4 (36,4 %)
Calcium	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)
Calciumcarbonat	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)
Aminosäuren	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)
Arginin	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)
Die Häufigkeiten und Prozentzahlen basieren auf den Angaben der *Safety*-Population.		

Tabelle 4-20: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten während der Studie HPN-100-012 gegeben wurde

Begleitmedikamente	**Studienpopulation (N = 15)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	15 (100,0 %)
Aminosäuren	12 (80,0 %)
Klistiere	3 (20,0 %)
Glycerol	3 (20,0 %)
Andere Nährstoffe	13 (86,7 %)
Andere Psychostimulantien und Nootropika	3 (20,0 %)
Citrullin	3 (20,0 %)
Kalium	2 (13,3 %)
Kaliumhydrochlorid	2 (13,3 %)
Protonenpumpenhemmer	2 (13,3 %)
Lansoprazol	2 (13,3 %)
Serotonin ($5HT_3$)-Antagonisten	3 (20,0 %)
Ondansetron	3 (20,0 %)
Verschiedene Verdauungstrakt und Metabolismus Medikamente	15 (100,0 %)
Natriumphenylbutyrat	15 (100,0 %)
Vitamin D und Analoga	3 (20,0 %)
Vitamin D NOS	2 (13,3 %)
Eine differenzierte Darstellung der Begleitmedikation je nach Behandlungsgruppe war in Studie HPN-100-012 nicht möglich. Da die Patienten in der Studie lediglich ein Tag Natriumphenylbutyrat erhalten haben, wurde die Begleitmedikation nur für die Gesamtpopulation dargestellt.	

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere vergleichende Langzeitstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Safety*-Population

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes n (%)**
Studie HPN-100-005SE					
HPN-100-005SE *Gesamt*	17	10,00 (3,482) 6,0 17,0	17,6/82,4	OTC: 14 (82,4) ASS: 2 (11,8) ASL: 1 (5,9)	Neonatal: 4 (23,5) Infantil: 5 (29,4) Kindesalter oder Erwachsen: 8 (47,1)
Studie HPN-100-007					
HPN-100-007 *Gesamt*	60	28,83 (13,933) 6,0 60,0	31,7/68,3	OTC: 49 (81,7) ASS: 4 (6,7) HHH: 3 (5,0) CPS1: 1 (1,7) ASL: 2 (3,3) ARG: 1 (1,7)	Neonatal: 8 (13,3) Infantil: 9 (15,0) Kindesalter: 28 (46,7) Erwachsen: 15 (25,0)
Studie HPN-100-012SE					
HPN-100-012SE *Gesamt*	23	2,70 (1,845) 0,0 5,0	47,8/52,2	ASL: 10 (43,5) ASS: 6 (26,1) OTC: 6 (26,1) ARG: 1 (4,3)	Neonatal: 18 (78,3) Infantil: 5 (21,7)
Pooling aller drei Langzeitstudien					
Gesamt	100	19,64 (15,860) 0,2 60,0	33,0/67,0	CPS1: 1 (1,0) ASS: 12 (12,0) OTC: 69 (69,0) ASL: 13 (13,0) ARG: 2 (2,0) HHH: 3 (3,0)	Neonatal oder infantil: 49 (49,0) Kindesalter oder Erwachsen: 51 (51,0)
Neonatal ist definiert als 0 – ≤ 30 Tage Infantil ist definiert als > 30 Tage – ≤ 2 Jahre Kindesalter ist definiert als > 2 Jahre Erwachsen ist definiert als ≥ 18 Jahre					

Die Begleitmedikation wird für die einarmigen Langzeitstudien nicht dargestellt, da eine Aussage über die Vergleichbarkeit der sonstigen Medikationen während der Behandlung nicht getroffen werden kann. Die Patienten in den Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE erhielten ausschließlich Glycerolphenylbutyrat und in keiner Phase der Studie mehr eine Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. Auch die medizinische Vorgeschichte hat diesbezüglich keine näheren Informationen erfasst.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

HPN-100-006

Die Studie HPN-100-006 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit *cross-over*-Design. Die *cross-over*-Phase sah aus Sicherheitsgründen keine *wash-out*-Periode vor, da eine Unterbrechung der Studienmedikation zu hyperammonämischen Krisen, irreversiblen neurologischen Schäden oder Tod führen kann. Sie wurde in 19 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt und schloss erwachsene Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung ein, die mit Natriumphenylbutyrat gegen ihre Erkrankung vorbehandelt wurden. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *Urea Cycle Disorders* (UCDs).

Insgesamt wurden 46 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme A und B randomisiert. Patienten im Arm A erhielten Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für ebenfalls 2 Wochen. Patienten im Arm B erhielten Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen. Es erhielten 22 Patienten in Behandlungsarm A und 23 Patienten im Behandlungsarm B die Studienmedikation. Ein Patient wurde an Tag 1 – vor Erhalt der Studienmedikation – von der Studie ausgeschlossen, da er die Einschlusskriterien nicht erfüllte (unkontrollierte Ammoniakspiegel im Blut von 152 µmol/l). Eine vereinfachte Darstellung des Studiendesigns kann Abbildung 3 entnommen werden. Vor Eintritt in die Studie mussten die Patienten stabil auf die Behandlung mit Natriumphenylbutyrat eingestellt gewesen sein. Die Einschlusskriterien gaben einen Zeitraum von mindestens einer Woche vor Studienbeginn (Tag 1) vor. Bei Betrachtung der Krankheitshistorie der Patienten wird jedoch ersichtlich, dass die Patienten bereits viel erfahrener hinsichtlich der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat waren. Im Durchschnitt betrug die Dauer der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat 128,6 Monate. [Hyperion Therapeutics 2011a] Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Glycerolphenylbutyrat stimmen mit den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten in der Studie überein, wodurch die Studie für die Bewertung relevant ist.

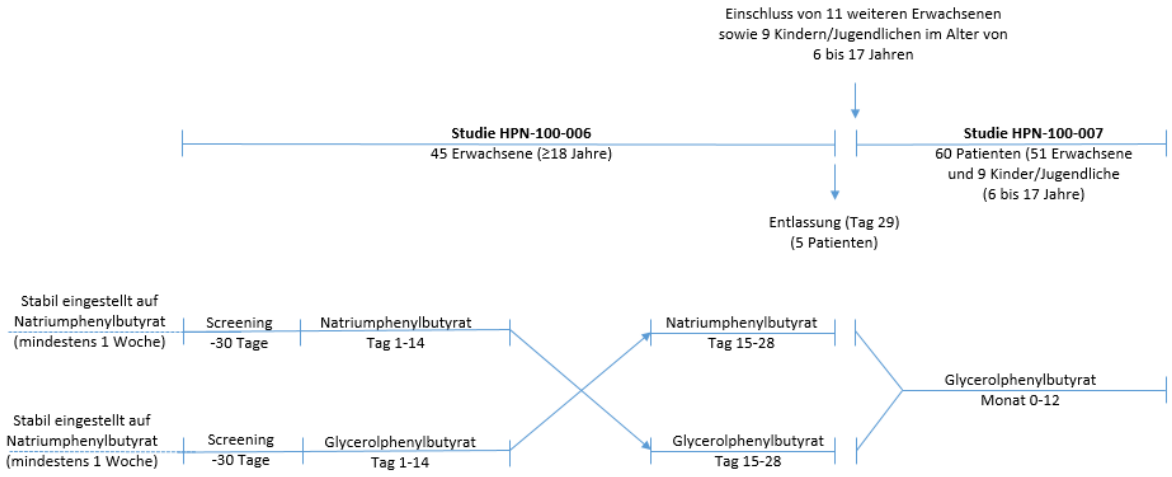

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns der randomisiert, kontrollierten Studie HPN-100-006

Jeder Patient erhielt eine Natriumphenylbutyrat-Dosis, die basierend auf einer Reihe von Faktoren, wie dem Schweregrad des Enzymmangels und der Ernährung, festgelegt wurde. Die äquivalente Glycerolphenylbutyrat-Dosis wurde basierend auf der Natriumphenylbutyrat-Dosis festgelegt, die für jeden Patienten so berechnet wurde, dass dieser die gleiche Menge Phenylbutyrat während der Behandlung mit beiden Arzneimitteln erhielt. Die maximal erlaubte Glycerolphenylbutyrat-Dosis betrug 17,4 mL/Tag, was 20 g/Tag Natriumphenylbutyrat entspricht. Jeder Patient folgte einem durch den Prüfarzt und einen Ernährungsberater festgelegten Ernährungsplan. Die Patienten wurden für 30 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation nachbeobachtet. Patienten, die die Studie abgeschlossen und die Einschlusskriterien erfüllt haben, konnten in die HPN-100-007 *Safety*-Studie aufgenommen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut an Tag 14 und 28. Daneben wurden die maximale Ammoniakkonzentration im Blut, der Anteil (Prozentsatz) an Ammoniak Plasmaspiegeln über dem *Upper Limit of Normal* (ULN), die Anzahl und der Schweregrad an symptomatischen hyperammonämischen Krisen und die Korrelation zwischen 24-Stunden urinaler PAGN-Exkretion (U-PAGN 0─24) und der 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut, sowie pharmakokinetische, pharmakodynamische und Sicherheitsparameter erhoben.

Tabelle 4-16 zeigt, dass die Patientencharakteristika in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar waren. Patienten, die in den NaPBA → HPN-100-Arm randomisiert wurden, waren etwas älter als Patienten im HPN-100 → NaPBA-Arm: sie waren im Mittel 37,1 Jahre (NaPBA → HPN-100) bzw. 28,5 Jahre (HPN-100 → NaPBA) alt. Der Anteil an Männern bzw. Frauen betrug 30,4/69,6 (HPN-100 → NaPBA) bzw. 31,8/68,2 (NaPBA → HPN-100). Die Arten des Harnstoffzyklusdefekts bei Diagnose waren ebenfalls ähnlich verteilt: 87,0 % der Patienten wiesen einen OTC-Mangel, 13,0 % einen ASS-Mangel und 0,0 % einen CPS1-

Mangel bei der HPN-100 → NaPBA-Gruppe auf; bei der NaPBA → HPN-100-Gruppe waren es 90,9 % (OTC-Mangel), 0,0 % (ASS-Mangel) und 9,1 % (CPS1-Mangel). Die Erstmanifestation eines Harnstoffzyklusdefekts fand bei 17,4 % (HPN-100 → NaPBA) bzw. 4,5 % (NaPBA → HPN-100) der Patienten im neonatalen, bei 8,7 % (HPN-100 → NaPBA) bzw. 13,6 % (NaPBA → HPN-100) im infantilen, bei 47,8 % (HPN-100 → NaPBA) bzw. 40,9 % (NaPBA → HPN-100) im Kindes- und bei 26,1 % (HPN-100 → NaPBA) bzw. 40,9 % (NaPBA → HPN-100) im Erwachsenenalter statt.

Darüber hinaus erhielten vergleichbar viele Patienten während der jeweiligen Behandlung eine Begleitmedikation (HPN-100: 43/44 [97,7 %]; NaPBA: 42/45 [93,3 %]). Am häufigsten wurden Citrullin (63,6 % vs. 62,2 %), Calcium (25,0 % vs. 24,4 %) und Multivitamine (20,5 % vs. 20,0 %) eingenommen (Tabelle 4-15).

Ergänzend die Beschreibung weiterer Untersuchungen

UP-1204-003

Bei der Studie UP-1204-003 handelt es sich um eine *open-label*, *switch-over* Phase-II-Dosiseskalations-Studie. Sie wurde in vier Zentren in den USA durchgeführt und schloss Patienten mit UCD ein. Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat.

Insgesamt wurde 15 Patienten die Studienmedikation zugewiesen, von denen lediglich 10 Patienten die Studie abschlossen. Jedem Patienten wurde Glycerolphenylbutyrat als Ersatz für Natriumphenylbutyrat, beginnend mit einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag während der Dosiseskalations-Phase verabreicht. Anschließend wurde die Dosis bis zur verschriebenen äquimolaren Dosierung von Natriumphenylbutyrat gesteigert. Eine initiale Kohorte von 3 Patienten wurde eingeschlossen und mit Glycerolphenylbutyrat behandelt. Eine anschließende Interimsanalyse von Sicherheits- sowie PK- und PD-Parametern wurde durchgeführt. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden weitere Patienten eingeschlossen, bis insgesamt 10 Patienten die Studie abgeschlossen hatten.

Vor Beginn der Glycerolphenylbutyrat-Dosiseskalationsphase waren die Patienten stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellt. Bis zur Visite 1 (Screening) mussten die Patienten mindestens 2 Wochen Natriumphenylbutyrat dreimal täglich eingenommen haben. Die durchschnittliche Dauer der Natriumphenylbutyrat-Behandlung betrug laut medizinischer Historie 9,04 Jahre (ITT-Population). [Hyperion Therapeutics 2011e] Nach Einschluss erhielten die Patienten für 1 Woche Natriumphenylbutyrat gefolgt von einer Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat während der Dosiseskalations-Phase. Die Glycerolphenylbutyrat-Dosis wurde jede Woche um 50 mg/kg/Tag erhöht und die Natriumphenylbutyrat-Dosis um die äquimolare Menge, die 50 mg/kg/Tag Glycerolphenylbutyrat entspricht, reduziert, bis der Patient die gesamte verschriebene Dosis als Glycerolphenylbutyrat einnahm. Die schrittweise erhöhte Dosis wurde für jeweils eine Woche verabreicht, um sicherzustellen, dass der *Steady*

State der Kombination erreicht wurde und die eskalierte Dosis sicher war. Die Eskalationsphase konnte schrittweise über 9 Wochen durchgeführt werden, welche 10 Visiten beinhalteten. Bis auf eine Ausnahme konnten alle Patienten in einem Schritt auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt werden. Nach der Eskalationsphase nahmen die Patienten ausschließlich 100 % Glycerolphenylbutyrat für 1 Woche und wurden danach wieder auf ihre ursprüngliche Natriumphenylbutyrat-Behandlung umgestellt. Anschließend erfolgte eine Nachbeobachtung für 1 Woche (Abbildung 4).

Screening Visit	Switchover to HPN-100 (3 days[b])			HPN-100 Dose-Escalation Visits[a] (1 day each[b])		Switchback to NaPBA (3 days[b])			Follow-up Visit
Visit 1	**Visit 2-1 (1 day)**	Visit 2-2 (1 day)	Visit 2-3 (1 day)	Visits 3–10 (1 day; weekly, as needed)		**Visit 11-1 (1 day)**	Visit 11-2 (1 day)	Visit 11-3 (1 day)	Visit 12
-28 to -10 days before Visit 2	**last day of 100% NaPBA**	first day of 200 mg/kg/day HPN-100	discharge from clinic prior to third dose	discharge from clinic after 24-hr urine collection completed	last visit (first day of 100% HPN-100) (1 day; discharge from clinic after 24-hr urine collection completed)	**7 days after last dose-escalation visit; 8th day of 100% HPN-100**	switch back to 100% NaPBA	discharge from clinic prior to third dose	7 days after Visit 11
100% NaPBA		200 mg/kg/day HPN-100 + rest of dose as NaPBA		Each week, increase HPN-100 50 mg/kg/day and decrease NaPBA by mole-equivalent of 50 mg/kg/day	100% HPN-100		100% NaPBA		

Abbildung 4: Studiendesign der *open-label*, *switch-over*-Studie UP-1204-003

Der primäre Endpunkt war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit. Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), klinischen Laborparametern (z. B. Ammoniak Plasmaspiegel), Elektrokardiogramm (ECG)-Messungen und Patientenbefragungen untersucht.

Basierend auf der *Safety*-Population umfasste die Studienpopulation mehr weibliche (64,3 %) als männliche (35,7 %) Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug 35,7 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (80,0 % der ITT- und 85,7 % der *Safety*-Population) hatte einen OTC-Mangel. Ein Patient hatte einen ASS-Mangel (ITT-Population: 10,0 %; *Safety*-Population: 7,1 %) und ein Patient ein *Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria* (HHH)-Syndrom (ITT-Population: 10,0 %; *Safety*-Population: 7,1 %) (Tabelle 4-17). Auch die Häufigkeit der Einnahme von Begleitmedikationen war während der jeweiligen Behandlungsperiode in der Studie vergleichbar (Tabelle 4-18).

HPN-100-005

Die Studie HPN-100-005 ist eine *fixed-sequence, open-label, switch-over* Phase-II-Studie. Sie wurde in 7 Studienzentren in den USA durchgeführt und schloss Kinder im Alter von 6─17 Jahren mit UCD ein. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat.

In die Studie wurden 11 Patienten, resp. 7 Kinder (6─11 Jahre alt) und 4 Jugendliche (12─17 Jahre alt), eingeschlossen. Um in die *switch-over*-Studie eingeschlossen werden zu können, mussten die Patienten stabil sein unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. In den Einschlusskriterien wurde ein Zeitraum von mindestens einer Woche bis Tag 1 der Studie definiert. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten besaßen eine durchschnittliche Behandlungsdauer unter Natriumphenylbutyrat von 74,68 Monaten. [Hyperion Therapeutics 2011b] In der *switch-over*-Phase wurden die Patienten für 1 Woche mit Natriumphenylbutyrat und anschließend für 1 Woche mit Glycerolphenylbutyrat behandelt (Abbildung 5). Die Natriumphenylbutyrat-Dosis wurde für jeden Patienten individuell bestimmt, basierend auf dem Schweregrad des Enzymmangels, der Ernährung und anderen relevanten Faktoren. Die Glycerolphenylbutyrat-Dosis wurde als eine Dosis berechnet, die 100 % des in Natriumphenylbutyrat enthaltenen Phenylbutyrats enthielt. Die Umstellung von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphenylbutyrat konnte entweder in einem einzelnen Schritt (100 % Natriumphenylbutyrat zu 100 % Glycerolphenylbutyrat während der zweiten Woche) oder in 2 Schritten erfolgen (50 % Natriumphenylbutyrat ersetzt durch 50 % Glycerolphenylbutyrat während der zweiten Woche und die restlichen 50 % in der dritten Woche). Es konnten jedoch alle Patienten mit einem einzelnen Schritt auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt werden. [Hyperion Therapeutics 2011b] Patienten, die die *switch-over*-Phase der Studie abgeschlossen hatten konnten in die *safety-extension*-Phase übergehen und Glycerolphenylbutyrat für weitere 12 Monate einnehmen (HPN-100-005SE).

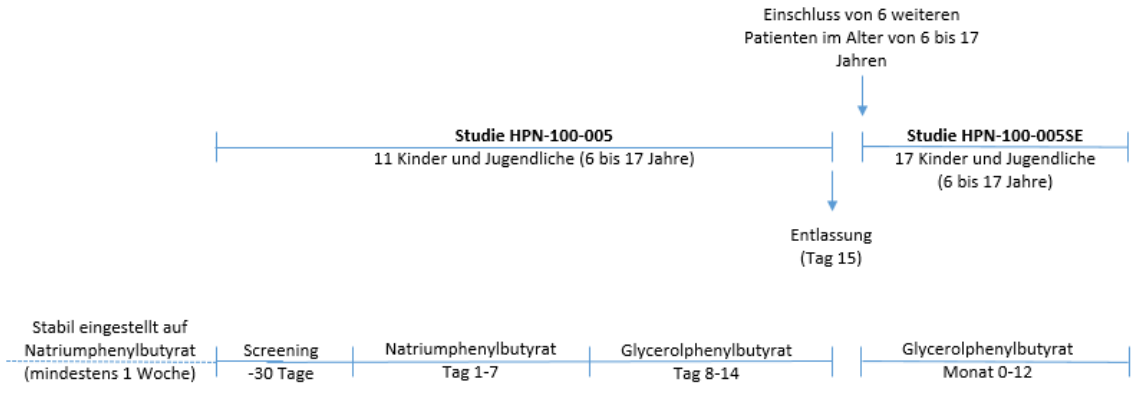

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns der *fixed-sequence, open-label, switch-over* Phase-II-Studie HPN-100-005 (einschließlich *Safety*-Extension HPN-100-005SE)

Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten Ereignissen. Weitere Endpunkte waren die 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut, die maximale und durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut, U-PAGN-Spiegel, Plasma-PBA, -PAA und -PAGN-Spiegel, sowie der Anteil (Prozentsatz) an Ammoniak Plasmaspiegeln oberhalb des *Upper Limit of Normal* (ULN).

Der überwiegende Anteil der Studienpopulation war weiblich (9,1 % Männer vs. 90,1 % Frauen). Das durchschnittliche Alter betrug 10,2 Jahre. Die Studie umfasste sieben Kinder (6─11 Jahre alt) und 4 Jugendliche (12─17 Jahre alt). Neun Patienten (81,8 %) hatten einen OTC-Mangel und jeweils 1 Patient (9,1 %) einen ASS- (männlich) oder Argininosuccinat-Lyase (ASL)-Mangel (weiblich) (Tabelle 4-17). Die Begleitmedikation während der jeweiligen Studienphase ließ nicht auf eine unterschiedliche Behandlung der Patienten zurückschließen (Tabelle 4-19). Am häufigsten wurden Citrullin (81,8 % vs. 81,8 %), Calcium (36,4 % vs. 36,4 %) und Multivitamine (45,5 % vs. 45,5 %) eingesetzt.

HPN-100-005SE

Bei der Studie HPN-100-005SE handelt es sich um eine einarmige *safety extension* der Studie HPN-100-005. Nach Abschluss der Kurzzeitstudie wurde den Patienten angeboten, die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat im Rahmen der Langzeitstudie HPN-100-005SE für weitere 12 Monate fortzuführen. Neben allen 11 Patienten aus der *switch-over*-Studie wurden weitere 6 Patienten in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium für die neuen Patienten war ebenfalls eine stabile Behandlung mittels Natriumphenylbutyrat von mindestens einer Woche vor Studienbeginn. Insgesamt umfasste die Studienpopulation 17 Patienten. Auch bei den neu eingeschlossenen Patienten handelte es sich – wie bereits zuvor in der Kurzzeitstudie – um Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren (Abbildung 5). Von allen Patienten wurde die medizinische Vorgeschichte für den Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss erfasst.

Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten Ereignissen. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Ammoniakkonzentration im Blut, die Anzahl und die Ursache von hyperammonämischen Ereignissen, die Lebensqualität, neurophysiologische Tests und pharmakokinetische Parameter, sowie Sicherheitsparameter.

Die Studiencharakteristika und Studienpopulation der Langzeitstudie entsprechen weitestgehend der vorangegangenen Kurzzeitstudie HPN-100-005, da diese mit 64,7 % den Großteil der Studienpopulation der Langzeitstudie ausmachte. Die Studienpopulation bestand aus 11 Kindern im Alter von 6─11 Jahren sowie 6 Jugendlichen im Alter von 12─17 Jahren. 82,4 % der 17 Kinder/Jugendlichen waren weiblich und lediglich 17,6 % männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 10 Jahre. Bei 23,5 % der Patienten trat die Erkrankung bereits im neonatalen, bei 29,4 % im infantilen und bei 47,1 % der Patienten im Kinder und Erwachsenenalter auf (Tabelle 4-21).

HPN-100-007

Bei der Studie HPN-100-007 handelt es sich um eine nicht verblindete, einarmige, Phase III-Langzeitstudie, die in 18 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Sie schloss Erwachsene und Kinder mit UCD ein. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Rahmen einer Langzeitbehandlung.

In die Studie wurden 60 Patienten, darunter 51 Erwachsene und 9 Kinder (6-17 Jahre) eingeschlossen. Dabei führten 40 Patienten aus der Studie HPN-100-006 die Behandlung im Rahmen der Studie HPN-100-007 fort und 20 Patienten wurden neu in die Langzeitstudie eingeschlossen. Patienten, die die Studie HPN-100-006 abgeschlossen haben, erhielten die gleiche Dosis Glycerolphenylbutyrat, wie in der Studie HPN-100-006. Neu hinzugekommene Patienten erhielten vor Studieneinschluss Glycerolphenylbutyrat in einer dem Natriumphenylbutyrat äquimolaren Dosis oder eine durch den Prüfarzt festgelegte Dosis auf Basis der Screeningvisite (je nach Bedarf eines stickstoffbindenen Arzneimittels). Die geplante Studiendauer betrug 12 Monate, welche insgesamt von 88,3 % der Studienteilnehmer durchlaufen wurde (Abbildung 3). Von allen Patienten wurde die medizinische Vorgeschichte für den Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss erfasst.

Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten Ereignissen. Weitere Endpunkte umfassten den Ammoniak-Plasmaspiegel, die Anzahl und Ursachen von hyperammonämischen Ereignissen, die Patientenzufriedenheit unter Glycerolphenylbutyrat, die Lebensqualität, neuropsychologische Tests und weitere Sicherheitsparameter.

Die Studienpopulation bestand aus 68,3 % weiblichen und 31,7 % männlichen Patienten. Bei 51 von 60 Patienten handelte es sich um erwachsene Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 28,82 Jahre. Der überwiegende Anteil an Patienten (81,7 %) wies einen OTC-Mangel auf. Darüber hinaus zeigten die Patienten der Studienpopulation einen ASS-, HHH-, CPS-, ASL- oder ARG-Mangel (Tabelle 4-21). Die Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes wurde bei 71,7 % im Kinder- und Erwachsenenalter gestellt und lediglich bei 28,3 % in der neonatalen oder infantalen Phase.

HPN-100-012

Die Studie HPN-100-012 ist eine *switch-over, open-label,* Phase III-Studie, die in 7 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Glycerolphenylbutyrat bei Kindern mit UCD.

In die Studie wurden 15 Patienten eingeschlossen. Die Studie bestand aus einer 10-tägigen *switch-over*-Phase, in welcher die Patienten von ihrer vorherigen Medikation (Natriumphenylbutyrat) auf die Studienmedikation umgestellt wurden und die Möglichkeit hatten an einer anschießenden 12-monatigen Langzeitbehandlung mit Glycerolphenylbutyrat teilzunehmen. Die stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellten Patienten (mindestens 5 Tage vor Studienbeginn; durchschnittliche Dauer: 19,29 Monate) erhielten in der *switch-over*-Phase einen Tag Natriumphenylbutyrat. [Hyperion Therapeutics 2012] Die Umstellung der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat an Tag 2 und 3 konnte in einem oder in mehreren Schritten erfolgen. In der 100 % Glycerolphenylbutyrat-Phase bis Tag 10, erhielten die Patienten eine zu Natriumphenylbutyrat äquimolare Dosis Glycerolphenylbutyrat (Abbildung 6).

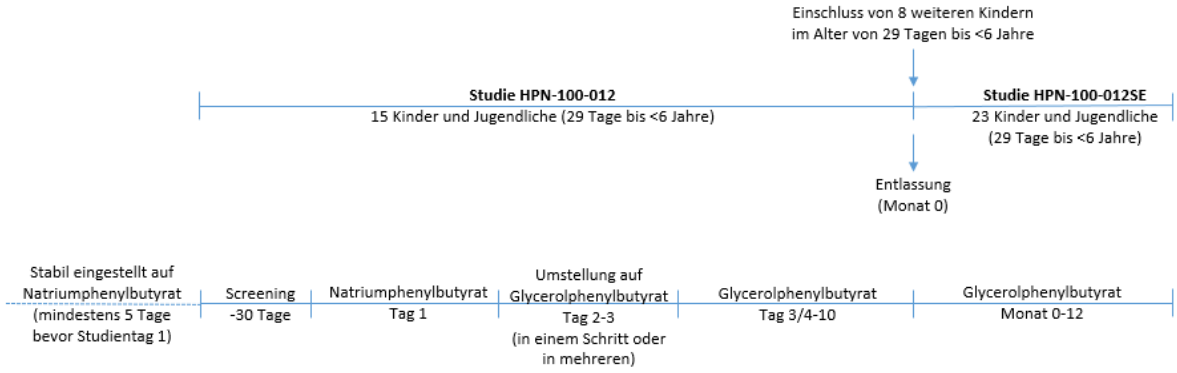

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns der *switch-over, open-label,* Phase III-Studie HPN-100-012 (einschließlich *Safety*-Extension HPN-100-012SE)

Die Endpunkte der *switch-over*-Phase waren die Rate an unerwünschten Ereignissen, die 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut, die maximale und durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut, U-PAGN-Spiegel und Plasma-PBA, -PAA und -PAGN-Spiegel.

Die Studienpopulation bestand aus 15 Patienten (8 männlich und 7 weiblich), von welchen 4 Patienten im Alter von 29 Tagen bis zu < 2 Jahren und 11 Patienten im Alter von 2─6 Jahren waren. Das mediane Alter betrug 2,87 Jahre. Die häufigste UCD-Diagnose war der ASL-Mangel (8 Patienten [53,3 %]) gefolgt von ASS-Mangel (3 Patienten [20,0 %]),

OTC-Mangel (3 Patienten [20,0 %]) und ARG-Mangel (1 Patient [6,7 %]). Ein Ausbruch des Harnstoffzyklusdefektes trat bei 86,7 % der Kinder bereits im neonatalen Alter auf (Tabelle 4-17).

HPN-100-012SE

Bei der Studie HPN-100-012SE handelt es sich um eine *Safety Extension* der Studie HPN-100-012 (Abbildung 6). Die geplante Studiendauer betrug 12 Monate, welche von 91,3 % der Patienten beendet wurde. Von allen Patienten wurde die medizinische Vorgeschichte für den Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss erfasst. Insgesamt wurden 23 Patienten (darunter 15 Patienten aus der *switch-over-Phase* der Studie HPN-100-012) eingeschlossen. Unter diesen befanden sich 7 Kinder im Alter von 29 Tagen bis < 2 Jahren und 15 Kinder im Alter von 2-5 Jahren. Auch die neu eingeschlossenen Patienten mussten bereits stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellt worden sein.

Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten Ereignissen. Die sekundären Endpunkte umfassten die minimale und maximale Ammoniakkonzentration im Blut, die Häufigkeit an hyperammonämischen Krisen, die Häufigkeit von Ammoniakspiegeln größer als das 2 fache des ULN sowie Sicherheitsparameter.

Die Studiencharakteristika und Studienpopulation entsprechen weitestgehend den Charakteristika der vorangegangenen Kurzzeitstudie HPN-100-012, da auch hier ein großer Anteil von Patienten aus der Kurzzeitstudie teilnahm. Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen war ausgeglichen (47,8 % vs. 52,2 %). Die Kinder besaßen ein durchschnittliches Alter von 2,70 Jahren. Die häufigste UCD-Diagnose war ein ASL-Mangel (10 Patienten [43,5 %]), gefolgt von einem ASS-/OTC-Mangel (jeweils 6 Patienten [26,1 %]) und einem ARG-Mangel (1 Patient [4,3 %]). Beim überwiegenden Anteil (78,3 %) an Patienten wurde der Harnstoffzyklusdefekt bereits neonatal diagnostiziert (Tabelle 4-21).

Zusammenfassung Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)

Die vier Kurzzeitstudien teilen viele Gemeinsamkeiten. In allen Studien mussten die Patienten zuvor gut auf eine Behandlung mit Natriumphenylbutyrat eingestellt gewesen sein. Der Zeitraum reicht von 5 Tagen bis zwei Wochen. Aus den Patientenhistorien geht jedoch hervor, dass diese über einen wesentlich längeren Zeitraum mit Natriumphenylbutyrat behandelt wurden. Im Durchschnitt betrug die Dauer zwischen 19,3-128,6 Monate. Patienten die zu Studienbeginn unkontrollierte Ammoniakkonzentrationen über 100 µmol/l aufwiesen, wurden von den Studien ausgeschlossen. Dieses Vorgehen verhinderte eine Verzerrung der Werte im Natriumphenylbutyrat-Arm. Auch die weiteren Einschlusskriterien waren vergleichbar. Allen Studien war gemeinsam, dass die Patienten bei Bedarf schrittweise auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat umgestellt werden konnten. Zudem zeigte sich in der Auswertung der Begleitmedikationen kein Hinweis auf eine unterschiedliche Behandlung der Patienten innerhalb sowie auch zwischen den Studien. Alle Patienten in den Studien wurden mit den jeweiligen Medikationen zulassungskonform behandelt. Zum einen lag die jeweilige Dosierung im Bereich der Zulassung, und zum anderen wurden die stickstoffbindenden Arzneimittel als Zusatztherapie zu einer individuellen Diät inklusive Nährstoffeinnahme verabreicht. Da alle insgesamt 80 (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 85 Patienten (Natriumphenylbutyrat) unter die Zulassungspopulation fallen und die Studien trotz ihrer unterschiedlichen Designs viele Ähnlichkeiten aufweisen, wurden sie insgesamt als geeignet für ein Pooling angesehen (Tabelle 4-22).

Über alle Studien hinweg zeigten die Patienten ein durchschnittliches Alter von 24,49 Jahren (Glycerolphenylbutyrat) und 25,05 Jahren (Natriumphenylbutyrat). Frauen waren mit 67,5 % (Glycerolphenylbutyrat) und 67,1 % (Natriumphenylbutyrat) stärker vertreten. Darüber hinaus kamen die OTC-Defekte mit 75,0 % bzw. 75,3 % am häufigsten vor. Somit verteilten sich die restlichen 25,0 % bzw. 24,7 % auf die fünf weiteren Subtypen ASS, HHH, CPS1, ASL und ARG (Tabelle 4-17). Mit 57,5 % bzw. 58,8 % waren Patienten mit einem Auftreten des Harnstoffzyklusdefektes im Kindes- oder Erwachsenenalter häufiger in den Studien vertreten als Patienten mit Erstdiagnose im neonatalen oder infantilen Alter.

Tabelle 4-22: Gegenüberstellung der Vergleichbarkeit aller vier Kurzzeitstudien

Kriterium	**Studienbezeichnung**			
	UP-1204-003	**HPN-100-005**	**HPN-100-006**	**HPN-100-012**
Studiendesign	*open-label*, switch-over Phase-II-Dosiseskalations-Studie	*open-label, switch-over* Phase-II-Studie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit *cross-over*-Design	*open-label, switch-over* Phase-III-Studie
Durchführung der Studie	USA	USA	USA, Kanada	USA
vorherige Ammoniakkontrolle	NaPBA für mindestens 2 Wochen	NaPBA für mindestens 1 Woche	NaPBA für mindestens 1 Woche	NaPBA für mindestens 5 Tage
weitere Einschlusskriterien	• bestätigter Harnstoffzyklusdefekt mittels enzymatischem oder genetischem Test • Fähigkeit die Studienaktivitäten durchzuführen • negativer Schwangerschaftstest	• bestätigter Harnstoffzyklusdefekt mittels enzymatischem oder genetischem Test • Fähigkeit die Studienaktivitäten durchzuführen • negativer Schwangerschaftstest • Frauen im gebärfähigem Alter mussten zustimmen über den Zeitraum der Studie eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden	• bestätigter Harnstoffzyklusdefekt (OTC, CPS, ASS) mittels enzymatischem oder genetischem Test • Fähigkeit die Studienaktivitäten durchzuführen • negativer Schwangerschaftstest • Frauen im gebärfähigem Alter mussten zustimmen über den Zeitraum der Studie eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden • kein klinischer Nachweis einer Hyperammonämie im Verbindung mit Ammoniakspiegeln ≥ 100 µmol/l während der 2 Wochen vor Screening	• mutmaßlicher oder bestätigter Harnstoffzyklusdefekt jeden Subtyps, mit Ausnahme eines NAGS-Defizit • Fähigkeit die Studienmedikation oral einnehmen zu können • Keine Einnahme von Natriumbenzoat für mindestens 5 Tage vor Tag 1 • Keine begleitende Erkrankung, die eine sichere Teilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes ausschließt.

Kriterium	Studienbezeichnung			
	UP-1204-003	**HPN-100-005**	**HPN-100-006**	**HPN-100-012**
Ausschlusskriterien	• Akute Infektion (bakteriell oder viral) welche Ursache für eine Erhöhung des Ammoniakspiegel sein kann • Laborwerte außerhalb des normalen Bereiches, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant waren • Jegliche klinische oder Laborabnormalität Grad 3 oder größer gemessen anhand der CTCAE Kriterien • Gebrauch von Medikationen die die renale Ausscheidung beeinflussen, den Proteinkatabolismus erhöhen oder die Ammoniakspiegel erhöhen (innerhalb 24 Stunden vor Visite 1)	• Akute Infektion (bakteriell oder viral) welche Ursache für eine Erhöhung des Ammoniakspiegel sein kann • Jegliche klinische oder Laborabnormalität Grad 3 oder größer gemessen anhand der CTCAE Kriterien • Gebrauch von Medikationen die die renale Ausscheidung beeinflussen, den Proteinkatabolismus erhöhen oder die Ammoniakspiegel erhöhen (innerhalb 24 Stunden vor Visite 1) • Ammoniakkonzentrationen ≥ 100 µmol/l oder Zeichen/Symptome einer Hyperammonämie bei Screening • 4 oder mehr hyperammonämische Krisen in den 12 Monaten vor Einschluss in die Studie	• Akute Infektion (bakteriell oder viral) welche Ursache für eine Erhöhung des Ammoniakspiegel sein kann • Jegliche klinische oder Laborabnormalität Grad 3 oder größer gemessen anhand der CTCAE Kriterien • Gebrauch von Medikationen die die renale Ausscheidung beeinflussen, den Proteinkatabolismus erhöhen oder die Ammoniakspiegel erhöhen (innerhalb 24 Stunden vor Visite 1) • Ammoniakkonzentrationen ≥ 100 µmol/l oder Zeichen/Symptome einer Hyperammonämie während der 2 Wochen vor Screening • Gebrauch von Natriumbenzoat innerhalb einer Woche vor Tag 1	• Akute Infektion (bakteriell oder viral) welche Ursache für eine Erhöhung des Ammoniakspiegel sein kann • Jegliche klinische oder Laborabnormalität Grad 3 oder größer gemessen anhand der CTCAE Kriterien • Ammoniakkonzentrationen ≥ 100 µmol/l oder Zeichen/Symptome einer Hyperammonämie bei Screening
Behandlungsdauer NaPBA in Studie	dreimal täglich für 1 Woche	dreimal täglich für 1 Woche	dreimal täglich für 2 Wochen	drei- bis viermal täglich für 1 Tag
Behandlungsdauer GPB in Studie	dreimal täglich für 1 Woche	dreimal täglich für 1 Woche	dreimal täglich für 2 Wochen	drei- bis viermal täglich für 9 Tage

Kriterium	**Studienbezeichnung**			
	UP-1204-003	**HPN-100-005**	**HPN-100-006**	**HPN-100-012**
Dosierung Natriumphenylbutyrat	**zulassungskonform**	**zulassungskonform**	**zulassungskonform**	**zulassungskonform**
Dosierung Glycerolphenylbutyrat	zulassungskonform	zulassungskonform	zulassungskonform	zulassungskonform
Dosisanpassung	nicht möglich während der Studie	nicht möglich während der Studie	nicht möglich während der Studie	nicht möglich während der Studie
Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat	schrittweise möglich	schrittweise möglich	Umstellung war gemäß Studienprotokoll in einem Schritt vorgesehen	schrittweise möglich
zusätzlich verordnete Diät	ja Diät und Nahrungsergänzungsmittel wurden in Abhängigkeit des Alters und der verbliebenen Enzymaktivität gewählt	ja eiweißarme Ernährung sowie Ergänzung von Aminosäuren musste eingehalten werden	ja eiweißarme Ernährung sowie Ergänzung von Aminosäuren musste eingehalten werden	ja Diät wurde in Abhängigkeit des Alters und der verbliebenen Enzymaktivität gewählt und musste während der *switch-over*-Phase beibehalten werden
Erhebung der Ammoniakkonzentration im Blut	*Steady-State* Messung	*Steady-State* Messung	*Steady-State* Messung	*Steady-State* Messung

ASS = Argininosuccinat-Synthetase; CPS = Carbamoylphosphat-Synthetase; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; GPB = Glycerolphenylbutyrat; NAGS = N-Acetylglutamat-Synthetase; NaPBA = Natriumphenylbutyrat; OTC = Ornithin-Transcarbamylase

Zusammenfassung Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012SE)

Ähnlich wie die Kurzzeitstudien waren auch die Langzeitstudien vergleichbar. Die drei einarmigen Studien untersuchten die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat über einen Zeitraum von 12 Monaten. Der überwiegende Anteil an Patienten aus den vorangegangen Kurzzeitstudien (HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) nahm an den weiterführenden Studien teil. Patienten, die neu in die Langzeitstudien eingeschlossen wurden, mussten ebenfalls zuvor gut auf Natriumphenylbutyrat eingestellt gewesen sein. Von allen Patienten wurde die medizinische Historie über einen Zeitraum von 12 Monaten vor Studieneinschluss erfasst. Auch hinsichtlich der weiteren Einschlusskriterien ergaben sich keine Unterschiede. Die Dosierungen von Glycerolphenylbutyrat lagen im Bereich der Zulassung. Die Studien eigneten sich für ein Pooling und erlaubten eine übergeordnete Aussage über die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat.

Die insgesamt 100 Patienten waren im Durchschnitt 19,64 Jahre alt. Mit 67,0 % zu 33,0 % umfasste die gesamte Population mehr Frauen als Männer. Ein OTC-Mangel lag bei den Patienten mit 69,0 % am häufigsten vor. Der zweit- (ASL-Mangel) bzw. drittgrößte (ASS-Mangel) Vertreter lag bereits nur noch mit einer Häufigkeit von 13,0 % bzw. 12,0 % vor (Tabelle 4-21).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Bewertung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind keine Quellen verfügbar, die sich rein auf deutsche Patienten beziehen. Es werden daher drei Quellen mit europäischen Patienten herangezogen, die unter anderem deutsche Patienten beinhalten.

Die Publikation von Kölker et al. aus dem Jahr 2015 enthält demographische Daten zu 343 Patienten mit Harnstoffzyklusdefekt aus dem *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases* (E-IMD). Die Patienten wurden zwischen Februar 2011 und Oktober 2013 in 19 Zentren registriert. Insgesamt sind 155 deutsche UCD-Patienten in den Auswertungen der insgesamt 795 deutschen Patienten mit metabolischen Erkrankungen enthalten, die in der Publikation beschrieben werden. [Kölker 2015a]

Eine Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2011 an 208 Patienten aus 20 Zentren in 5 europäischen Ländern berichtet Daten zu Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt, die unter anderem einen Ausbruch der Erkrankung nach der Neugeborenen-Phase aufweisen. Zu den 5 europäischen Ländern gehören Österreich (4 Zentren), Deutschland (9 Zentren), Niederlande (2 Zentren), Schweiz (4 Zentren) und England (1 Zentrum). Die Daten der Patienten aus Deutschland entstammen den Kliniken in Berlin, Düsseldorf, Freiburg, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Leipzig, München und Münster). [Rüegger 2014]

In einer weiteren Beobachtungstudie von Martin-Hernandez et al. 2014 wurden 104 Fälle von Harnstoffzyklusdefekten in Stoffwechselzentren in Spanien über einen Zeitraum von 12 Monaten (Februar 2012 bis Februar 2013) erfasst. Diese Studie umfasst daher ausschließlich spanische Patienten. [Martin-Hernandez 2014]

Die Patientencharakteristika aus dem Register und den Beobachtungsstudien sind in Tabelle 4-23 den Charakteristika der Studienpopulationen gegenübergestellt.

Aus den drei Quellen wird ersichtlich, dass das durchschnittliche Alter der Patienten mit Harnstoffzyklusdefekt stark davon abhängig ist, wie viele Erwachsene und Kinder/Jugendliche in die Kohorte einfließen. Sowohl die E-IMD Registerdaten als auch die Beobachtungsstudie von Martin-Hernandez et al. geben ein medianes Alter von 10,1 Jahren bzw. 9,96 Jahren an. In beiden Studien sind zwischen 74,6-76,0 % Kinder enthalten. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulationen (HPN-Studien) liegt mit 24,49 Jahre (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 25,05 Jahre (Natriumphenylbutyrat) höher (67,5-69,4 % Erwachsene). Die Ursache liegt im Einschluss von ausschließlich erwachsenen Patienten in der Studie HPN-100-006. Diese besitzt mit 56,3 % bzw. 52,9 % einen großen Anteil der Gesamtpopulation der Kurzzeitstudien. Durch den Einschluss von weiteren Kindern und Jugendlichen in den Langzeitstudien beträgt das durchschnittliche Alter 19,64 Jahre. Das Verhältnis von Erwachsenen (51,0 %) und Kindern/Jugendlichen (49,0 %) ist ausgeglichen. Die Daten sind übertragbar (Durchschnitt: 18,5 Jahre) vergleicht man das durchschnittliche Alter von 19,64 Jahren mit den Daten einer europäischen Kohorte aus Rüegger et al., bei der eine gleiche Verteilung von Erwachsenen (50,5 %) und Kindern/Jugendlichen (49,5 %) vorlag.

Aus dem Register des E-IMD geht eine Verteilung des Geschlechtes für die Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt nicht hervor. Beide Beobachtungsstudien geben wieder, dass Frauen häufiger von einem Harnstoffzyklusdefekt betroffen sind (52,9-58,2 %). In den Studienpopulationen liegt der Anteil an Frauen mit etwa 67 % höher als in den Beobachtungsstudien. Dies kann jedoch darin begründet liegen, dass Frauen öfter einen OTC-Defekt aufweisen. Dieser weist auch in den Studienpopulationen eine größere Häufigkeit als in den Registerdaten und Beobachtungsstudien auf. Erwartungsgemäß war der Anteil an OTC-Patienten in den Studien etwas höher. Mit 55 % weist der OTC-Defekt die größte Häufigkeit auf. In einer Orphan-Erkrankung, wo es generell schwierig ist ausreichend Patienten für die Studien zu rekrutieren, ist die Wahrscheinlichkeit größer, Patienten mit einem häufig auftretenden Enzymdefekt einzuschließen.

Bei Betrachtung der Häufigkeiten des Gendefektes zeigte sich in allen Quellen/Studien der OTC-Subtyp als der dominanteste. Abweichend zu den Registerdaten/Beobachtungsstudien (ASS-Defekt einheitlich häufiger als der ASL-Defekt) zeigt der ASS- und ASL-Defekt in den Studienpopulationen eine vergleichbare Häufigkeit. Die weiteren Subtypen zeigten in den Registerdaten und Beobachtungsstudien kein einheitliches Bild.

Das Auftreten eines Harnstoffzyklusdefektes war zwischen den Registerdaten des E-IMD sowie den Beobachtungsstudien (*late onset*: 65,5–70,3 %) und den Charakteristika der Studienpopulationen (*late onset*: 70,0–74,1 %) vergleichbar.

Insgesamt weisen die Patientencharakteristika der gepoolten Kurzzeit- bzw. Langzeitstudien eine Vergleichbarkeit zu den Charakteristika der Patienten des E-IMD Registers sowie den Kohorten der Beobachtungsstudien auf. Da diese ebenfalls deutsche Patienten beinhalteten, wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der Charakteristika zur Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Erwachsene/Kinder** **n (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose** **n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes** **n (%)**
E-IMD Register [Kölker 2015a]						
Register Zentren in 19 Ländern	343	10,1[f] (n. a.) (n. a.) (n. a.)	n. a.	Erwachsene: 87 (25,4) Kinder: 256 (74,6)	OTC: 196 (57,1) ASS: 61 (17,8) HHH: 9 (2,6) CPS1: 18 (5,2) ASL: 44 (12,8) ARG: 10 (2,9) NAGS: 5 (1,5)	Basis: 197 Patienten *Early onset*[b]: 68 (34,5) *Late onset*[c]: 129 (65,5)
Rüegger et al. 2014 [Rüegger 2014]						
Beobachtungsstudie 20 europäische Stoffwechselzentren (9 Zentren aus Deutschland)	208	18,5 (13,5) 0,1 66,5	41,8/58,2	Erwachsene[a]: 105 (50,5) Kinder: 103 (49,5)	OTC: 121 (58,2) ASS: 43 (20,7) HHH: 2 (1,0) CPS1: 2 (1,0) ASL: 31 (14,9) ARG: 8 (3,8) NAGS: 1 (0,5)	*Early onset*: 0 (0,0) *Late onset*: 208 (100,0)
Martin-Hernandez et al. 2014 [Martin-Hernandez 2014]						
Beobachtungsstudie Daten aus spanischem Register	104	9,96[f] (n. a.) n. a. n. a.	47,1/52,9	Erwachsene[a]: 25 (24,0) Kinder: 79 (76,0)	OTC: 67 (64,4) ASS: 22 (21,2) HHH: 0 (0,0) CPS1: 2 (1,9) ASL: 10 (9,6) ARG: 2 (1,9) NAGS: 1 (1,0)	Basis: 91 Patienten *Early onset*: 27 (29,7) *Late onset*: 64 (70,3)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Erwachsene/Kinder** **n (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose** **n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes** **n (%)**
Pooling aller vier Kurzzeitstudien						
Glycerolphenylbutyrat	80	24,49 (17,618) 0,2 75,0	32,5/67,5	Erwachsene: 54 (67,5) Kinder: 26 (32,5)	OTC: 60 (75,0) ASS: 8 (10,0) HHH: 1 (1,3) CPS1: 1 (1,3) ASL: 9 (11,3) ARG: 1 (1,3)	*Early onset*[d]: 21 (26,3) *Late onset*[e]: 59 (73,7)
Natriumphenylbutyrat	85	25,05 (17,499) 0,2 75,0	32,9/67,1	Erwachsene: 59 (69,4) Kinder: 26 (30,6)	OTC: 64 (75,3) ASS: 8 (9,4) HHH: 1 (1,2) CPS1: 2 (2,4) ASL: 9 (10,6) ARG: 1 (1,2)	*Early onset*[d]: 22 (25,9) *Late onset*[e]: 63 (74,1)
Pooling aller drei Langzeitstudien						
Gesamt	100	19,64 (15,860) 0,2 60,0	33,0/67,0	Erwachsene: 51 (51,0) Kinder: 49 (49,0)	OTC: 69 (69,0) ASS: 12 (12,0) HHH: 3 (3,0) CPS1: 1 (1,0) ASL: 13 (13,0) ARG: 2 (2,0)	*Early onset*[d]: 30 (30,) *Late onset*[e]: 70 (70,0)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Männer/Frauen (%)**	**Erwachsene/Kinder** **n (%)**	**Harnstoffzyklus-defekt Diagnose** **n (%)**	**Beginn des Harnstoffzyklus-defektes** **n (%)**
a: definiert als ≥ 16 Jahre b: *Early onset* ist definiert als ≤ 28 Tage c: *Late onset* ist definiert als > 28 Tage d: *Early onset* ist definiert als ≤ 30 Tage e: *Late onset* ist definiert als > 30 Tage f: Median n. a. = nicht angegeben						

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
HPN-100-006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie HPN-100-006 wurde die Randomisierungssequenz mittels eines computergesteuerten Randomisierungsschemas erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet, indem das *Interactive Voice Response System* (IVRS) dem Patienten eine Nummer und ein Medikationskit zuteilte. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurden gemäß dem *cross-over*-Design verabreicht. Die Patienten, Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker waren verblindet. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher mit „niedrig“ bewertet, da sie die geforderten Kriterien für eine Minimierung des Verzerrungspotenzials erfüllt.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
UP-1204-003	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HPN-100-005SE	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HPN-100-012SE	nein	ja	nein	nein	ja	ja

Studie UP-1204-003

Bei der Studie UP-1204-003 handelt es sich um eine *open-label*, *switch-over* Phase-II-Dosiseskalations-Studie. Nach der stabilen Einstellung auf Natriumphenylbutyrat wurden die Patienten auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war daher nicht gegeben. Jedoch waren die Gruppen vergleichbar, da sich die Umstellung der Medikation auf das identische Patientenkollektiv bezog. Aufgrund des *open-label*-Designs der Studie waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Dem Studienbericht waren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte zu entnehmen.

Studie HPN-100-005

Die Studie HPN-100-005 ist eine *fixed-sequence, open-label, switch-over* Phase-II-Studie. In der *switch-over*-Phase wurden die Patienten für 1 Woche mit Natriumphenylbutyrat und anschließend für 1 Woche mit Glycerolphenylbutyrat behandelt, so dass die Behandlung mit den Studienmedikationen nacheinander erfolgte. Dadurch, dass es sich um die gleichen Patienten handelt, war die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. Aufgrund des *open-label*-Designs der Studie waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Dem Studienbericht waren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte zu entnehmen.

Studie HPN-100-005SE

Innerhalb der einarmigen *Safety Extension* der Studie HPN-100-005 wurde ein Vergleich gegenüber der medizinischen Vorgeschichte der Patienten vorgenommen, welche über 12 Monate vor Studienbeginn erfasst wurde. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war daher nicht gegeben, jedoch die Vergleichbarkeit der Gruppen, da es sich jeweils um die identischen Patienten handelte. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte verblindet. Darüber hinaus konnten dem Studienbericht auch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte entnommen werden.

Studie HPN-100-007

Bei der Studie HPN-100-007 handelt es sich um eine nicht verblindete, einarmige, Phase III-Langzeitstudie. Ein Vergleich zwischen Glycerolphenylbutyrat (aktive Studienmedikation) gegenüber Natriumphenylbutyrat wurde anhand der medizinischen Vorgeschichte unter Natriumphenylbutyrat vorgenommen, welche über 12 Monate vor Studienbeginn erfasst wurde. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war daher nicht gegeben, jedoch die Vergleichbarkeit der Gruppen, da es sich jeweils um die identischen Patienten handelte. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Darüber hinaus konnten dem Studienbericht auch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte entnommen werden.

Studie HPN-100-012

Die Studie HPN-100-012 ist eine *switch-over, open-label,* Phase III-Studie. Die stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellten Patienten erhielten in der *switch-over*-Phase einen Tag Natriumphenylbutyrat. Die Umstellung der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat an Tag 2 und Tag 3 konnte in einem oder in mehreren Schritten erfolgen. In der 100 % Glycerolphenylbutyrat-Phase bis Tag 10, erhielten die Patienten eine zu Natriumphenylbutyrat äquimolare Dosis Glycerolphenylbutyrat. Die zeitliche Abfolge der Studienmedikationen erfolgte daher nacheinander. Da es sich in der *switch-over*-Phase um die gleichen Patienten handelte, war die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. Aufgrund des *open-label*-Designs der Studie waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Dem Studienbericht waren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte zu entnehmen.

Studie HPN-100-012SE

Bei der Studie HPN-100-012SE handelt es sich um eine einarmige *Safety Extension* der Studie HPN-100-012. Ein Vergleich zwischen Glycerolphenylbutyrat (aktive Studienmedikation) gegenüber Natriumphenylbutyrat wurde anhand der medizinischen Vorgeschichte unter Natriumphenylbutyrat vorgenommen, welche über 12 Monate vor Studienbeginn erfasst wurde. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war daher nicht gegeben, jedoch die Vergleichbarkeit der Gruppen, da es sich jeweils um die identischen Patienten handelte. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Darüber hinaus konnten dem Studienbericht auch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte entnommen werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Todesfälle	24 Stunden AUC Ammoniak-konzentration im Blut	Durchschnittliche Ammoniak-konzentration im Blut	Exekutive Funktionen (BRIEF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15
HPN-100-006	ja	ja	ja	nein	nein	nein
UP-1204-003	ja	ja	ja	nein	nein	nein
HPN-100-005	ja	ja	ja	nein	nein	nein
HPN-100-005SE	ja	nein	nein	ja	nein	ja
HPN-100-007	ja	nein	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	ja	ja	ja	nein	nein	nein
HPN-100-012SE	ja	nein	nein	ja	nein	nein

Studie	Hyperammonämische Krisen (HAC)	Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen	Symptomatik
HPN-100-006	ja	ja	ja	ja	ja	nein
UP-1204-003	ja	ja	ja	ja	ja	nein
HPN-100-005	ja	ja	ja	ja	ja	nein
HPN-100-005SE	ja	nein	nein	nein	nein	ja
HPN-100-007	ja	nein	nein	nein	nein	ja
HPN-100-012	ja	ja	ja	ja	ja	nein
HPN-100-012SE	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Als „ja“ wurden lediglich die Endpunkte gekennzeichnet, für die vergleichende Daten in den Studien vorlagen.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Todesfälle“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt ”Todesfälle” erfasste die Gesamtrate an Todesfällen jeglichen Grundes, die jederzeit zwischen der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation auftraten.
UP-1204-003	Der Endpunkt ”Todesfälle” erfasste die Gesamtrate an Todesfällen jeglichen Grundes, die jederzeit zwischen der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation auftraten.
HPN-100-005	Der Endpunkt ”Todesfälle” erfasste die Gesamtrate an Todesfällen jeglichen Grundes, die jederzeit zwischen der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation auftraten.
HPN-100-012	Der Endpunkt ”Todesfälle” erfasste die Gesamtrate an Todesfällen jeglichen Grundes, die jederzeit zwischen der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation auftraten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ wurde daher mit niedrig bewertet.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Todesfälle“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Todesfälle							
HPN-100-006	44	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Intervention**		**Komparator**		**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Todesfälle							
UP-1204-003	10	0 (0,0)	14	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
HPN-100-005	11	0 (0,0)	11	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
HPN-100-006	*44*	*0 (0,0)*	*45*	*0 (0,0)*	*n. b.*	*n. b.*	*n. b.*
HPN-100-012	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse					n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 traten sowohl im Glycerolphenylbutyrat-Arm als auch im Natriumphenylbutyrat-Arm keine Todesfälle auf.

Auch in den drei Kurzzeit-Switch-Over-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) konnten keine Todesfälle beobachtet werden.

Die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat zeigte sich darüber hinaus in den drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE), in denen ebenfalls keine Todesfälle registriert worden sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Durchführung einer Meta-Analyse war aufgrund der nicht vorhandenen Todesfälle in den Kurzzeit- sowie Langzeitstudien nicht möglich.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als der 24-Stunden-AUC (*area under the curve*) Spiegel an Tag 14 und Tag 28. Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten, relativ zur ersten Dosis des Tages gesehen, entnommen: vor der ersten Dosis, nach 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden. Die Sammlung der Blutproben über 24 Stunden musste vor der Studienmedikationsdosis am nächsten Morgen und der Mahlzeit durchgeführt worden sein. Je festgelegtem Zeitpunkt wurden 2 ml venöses Blut entnommen und vom Labor des Prüfarztes gemäß der SOP (*Standard Operating Procedures*) analysiert. Der Endpunkt „24 Stunden AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als der 24-Stunden-AUC (*area under the curve*) Spiegel an Visite 2-1 (Natriumphenylbutyrat) und Visite 11-1 (Glycerolphenylbutyrat) der *switch-over*-Phase. Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten, relativ zur ersten Dosis des Tages gesehen, entnommen: vor der ersten Dosis, nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden. Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen. Der Endpunkt „24 Stunden AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
HPN-100-005	Der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als der 24-Stunden-AUC (*area under the curve*) Spiegel an Tag 7 (Natriumphenylbutyrat) und Tag 14 (Glycerolphenylbutyrat) der *switch-over*-Phase. Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten, relativ zur ersten Dosis des Tages gesehen, entnommen: vor der ersten Dosis, nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden. Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen Der Endpunkt „24 Stunden AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
HPN-100-012	Der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als der 24-Stunden-AUC (*area under the curve*) Spiegel an Tag 1 (Natriumphenylbutyrat) und Tag 10 (Glycerolphenylbutyrat) der *switch-over*-Phase. Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten, relativ zur ersten Dosis des Tages gesehen, entnommen: vor der ersten Dosis, nach 8, 12 und 24 Stunden. Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen Der Endpunkt „24 Stunden AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering bewertet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet. Dies entsprach allen Patienten, die eine beliebige Menge beider Studienmedikationen (Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat) erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde daher mit niedrig bewertet.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenyl-butyrat**		**Natriumphenyl-butyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		
	N[a]	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**N[a]**	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**MD (SD) [(µmol/l)* h]**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut							
HPN-100-006	44	865,85 (660,529)	44	976,63 (865,352)	-110,78 (578,952)	0,91 [0,799; 1,034]	p = 0,3155

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
h = Stunde; KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Gemessen an der 24-Stunden-AUC (*Area under the curve*) zeigten die Patienten unter der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat eine geringfügig niedrigere Ammoniakkonzentration im Blut, als die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,91 (95 %-KI [0,799; 1,034]), p = 0,3155)

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Patienten, die mehr als einen fehlenden Ammoniakwert im Zeitraum zwischen 0-24 Stunden zeigten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,92 (95 %-KI [0,800; 1,047], p = 0,313 [Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test])

2. Die Sensitivitätsanalyse umfasste lediglich die Patienten, für die AUC-Werte berechenbar waren. (Anmerkung: Da bei allen Patienten die AUC-Werte in der Studie berechenbar waren, entspricht die Sensitivitätsanalyse der primären Analyse)

Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,91 (95 %-KI [0,799; 1,034], p = 0,315 [Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test])

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenyl-butyrat**		**Natriumphenyl-butyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		
	N[a]	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**N[a]**	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**MD[b] (SD) [(µmol/l)* h]**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut							
UP-1204-003	10	724,02 (314,950)	12	1303,48 (1082,250)	-367,55 (576,952)	0,63 [0,344; 1,171]	p = 0,0840
HPN-100-005[d]	11	602,17 (188,087)	11	813,48 (322,109)	-211,31 (309,643)	0,78 [0,575; 1,059]	p = 0,0537
HPN-100-006	*44*	*865,85 (660,529)*	*44*	*976,63 (865,352)*	*-110,78 (578,952)*	*0,91 [0,799; 1,034]*	*p = 0,3155*
HPN-100-012	13	647,63 (379,944)	15	914,43 (630,206)	-237,46 (439,445)	0,79 [0,593; 1,055]	p = 0,0327
Meta-Analyse						0,84 [0,740; 0,949]	p = 0,0017

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
d: Zwischen dem Studienbericht der Studie HPN-100-005 und der *Integrated Summary of Efficacy* bestehen minimale Unterschiede für die Werte des geometrischen Mittels je Behandlungsarm sowie für das Verhältnis der geometrischen Mittel. Die Werte für zwei Patienten unterscheiden sich in dem zur Zulassung eingereichten finalen Datensatz verglichen zum Studienbericht. Der finale Datensatz zog zur Normalisierung der Ammoniakspiegel einen oberen Grenzwert von 29,36 im Vergleich zu 29,00 (Studienbericht) für die Berechnung heran. Dadurch ergeben sich minimale Unterschiede in den Zahlenwerten.
h = Stunde; KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Alle vier Kurzzeitstudien zeigten eine ähnliche Methodik zur Erhebung der Ammoniakkonzentration über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Blutentnahme erfolgte für jede Intervention jeweils im S*teady-state* über 24 Stunden einschließlich eines Nüchternspiegels für Ammoniak (UP-1204-003: Tag 1/7; HPN-100-005: Tag 7/14; HPN-100-006: Tag 14/28; HPN-100-012: Tag1/10). Die Entnahmezeitpunkte zwischen den Studien unterschieden sich lediglich geringfügig (Tabelle 4-37). In allen Studien wurden mindestens 4

Messzeitpunkte erhoben. Bei allen Patienten wurde die Ammoniakkonzentration im Blut vor Eintritt in die Studien kontrolliert. Sowohl die Dosierungsregime als auch der Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat folgte in den Studien ähnlichen Kriterien.

Tabelle 4-37: Zeitpunkte zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut

Studie	**Vor der ersten Dosis**	**Nach der ersten Dosis (Stunden)**										
		30[a]	**1**	**2**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12**	**16**	**20**	**24**
UP-1204-003	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
HPN-100-005	x				x			x		x	x	x	x
HPN-100-006	x			x	x			x		x	x	x	x
HPN-100-012	x							x		x			x
a: Angabe in Minuten													

Für die Patienten unter Glycerolphenylbutyrat zeigte sich bei Betrachtung der 24-Stunden-AUC über alle vier Kurzzeitstudien jeweils ein niedrigerer Ammoniakspiegel als für die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm. Die jeweilige Reduktion des Ammoniakspiegels auf Ebene der Einzelstudien resultierte auf Ebene der aggregierten Daten in einem statistisch signifikanten Ergebnis. Damit einhergehend zeigte sich eine bessere Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Das Verhältnis der geometrischen Mittel betrug 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]) mit einem p-Wert von p = 0,0017.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

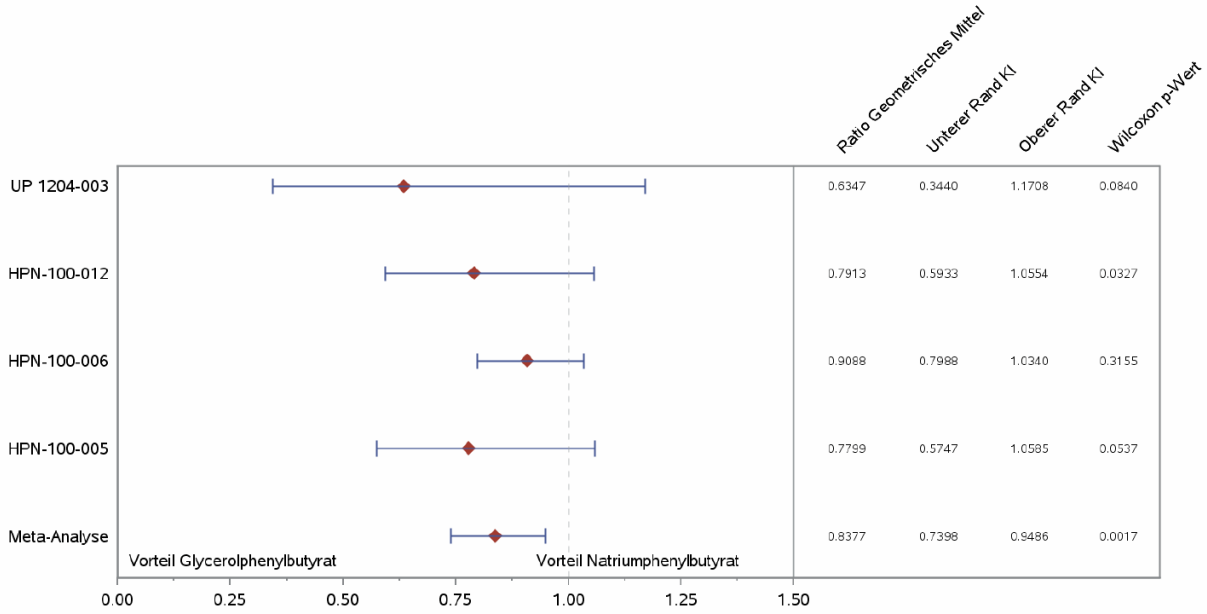

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Verhältnis der geometrischen Mittel)

Auf Basis der aggregierten Daten zeigt sich für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ mit einem Verhältnis der geometrischen Mittel von 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]) und einem p-Wert von p = 0,0017 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als die durchschnittliche tägliche Ammoniakkonzentration, gemessen über 24 Stunden, an Tag 14 und Tag 28. Blutproben für die Bewertung der Ammoniakkonzentration wurden zum Zeitpunkt des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis), Tag 7 (vor der ersten Dosis), Tag 14 (vor der ersten Dosis und nach der ersten Dosis nach 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden), Tag 21 (vor der ersten Dosis) und Tag 28 (vor der ersten Dosis und nach der ersten Dosis nach 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden) entnommen. 24 Stunden Blutproben wurden an den stationären Visiten an Tag 14 und 28 erhoben. Die Probe „vor der ersten Dosis“ an Tag 14 und 28 musste vor der Studienmedikationsdosis am Morgen und vor der Mahlzeit entnommen worden sein. Je festgelegtem Zeitpunkt wurden 2 ml venöses Blut entnommen und vom Labor des Prüfarztes gemäß der SOP (*Standard Operating Procedures*) analysiert. Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als die durchschnittliche tägliche Ammoniakkonzentration, gemessen über 24 Stunden, an Visite 2-1 und Visite 11-1. Blutproben für die Bewertung der Ammoniakkonzentration wurden zum Zeitpunkt der Visite 2-1 (vor der ersten Dosis und nach der ersten Dosis nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden), Visite 2-2 (vor der ersten Dosis und zwei Stunden nach der zweiten Dosis), Visite 3-10 (vor der ersten Dosis und nach der ersten Dosis nach 1, 5, 10 und 24 Stunden), Visite 11-1 (vor der ersten Dosis und nach der ersten Dosis nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden) sowie Visite 11-2 und 11-3 (vor der ersten Dosis und zwei Stunden nach der zweiten Dosis) entnommen. Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen. Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
HPN-100-005	Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als die durchschnittliche tägliche Ammoniakkonzentration, gemessen über 24 Stunden, an Tag 7 (Natriumphenylbutyrat) und Tag 14 (Glycerolphenylbutyrat) der *switch-over*-Phase. Blutproben für die Bewertung der Ammoniakkonzentration wurden zum Zeitpunkt des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis), Tag 7 (vor der ersten Dosis, nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden) und an Tag 14 (vor der ersten Dosis, nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden). Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen. Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.

Studie	Operationalisierung
HPN-100-012	Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde definiert als die durchschnittliche tägliche Ammoniakkonzentration, gemessen über 24 Stunden, an Tag 1 (Natriumphenylbutyrat) und Tag 10 (Glycerolphenylbutyrat) der *switch-over*-Phase. Blutproben für die Bewertung der Ammoniakkonzentration wurden zum Zeitpunkt des Tag 1 (vor der ersten Dosis, nach 8, 12 und 24 Stunden), Tag 2 und 3 (8 Stunden nach der ersten Dosis) und an Tag 10 (vor der ersten Dosis, nach 8, 12 und 24 Stunden). Für die Blutprobe vor der ersten Dosis wurde der Nüchternspiegel gemessen. Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering bewertet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als alle Patienten, die jegliche Menge beider Studienmedikationen (Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat) erhalten haben, definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ wurde daher mit niedrig bewertet.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [µmol/l]	N[a]	Mittelwert (SD) [µmol/l]	MD (95 %-KI) [µmol/l]	p-Wert[b]
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
HPN-100-006	44	34,71 (25,166)	44	38,41 (31,778)	-3,70 [-10,237; 2,836]	p = 0,2599

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Glycerolphenylbutyrat zeigte mit einer Mittelwertdifferenz von -3,70 eine stärkere Senkung der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut als Natriumphenylbutyrat. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,2599).

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [µmol/l]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [µmol/l]**	**MD[b] (95 %-KI) [µmol/l]**	**p-Wert[c]**
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
UP 1204-003	10	32,71 (15,450)	12	45,84 (34,608)	-6,95 [-20,332; 6,423]	p = 0,2697
HPN-100-005	11	23,91 (7,015)	11	31,34 (11,683)	-7,44 [-14,895; 0,017]	p = 0,0504
HPN-100-006	*44*	*34,71 (25,166)*	*44*	*38,41 (31,778)*	*-3,70 [-10,237; 2,836]*	*p = 0,2599*
HPN-100-012	15	25,24 (15,512)	15	37,01 (26,174)	-11,77 [-23,808; 0,277]	p = 0,0548
Meta-Analyse					-6,13 [-10,587; -1,680]	p = 0,0076

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Erhebung der Ammoniakkonzentration über einen Zeitraum von 24 Stunden für die Kurzzeitstudien ist bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 beschrieben worden.

Alle vier Kurzzeitstudien zeigten, dass eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat die Ammoniakkonzentration im Blut stärker senkte als eine Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. Die einzelnen Studien ergaben jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Trend auf Ebene der Einzelstudien ergab beim Pooling der Daten mit einer Mittelwertdifferenz von -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]) und einem p-Wert von p = 0,0076 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

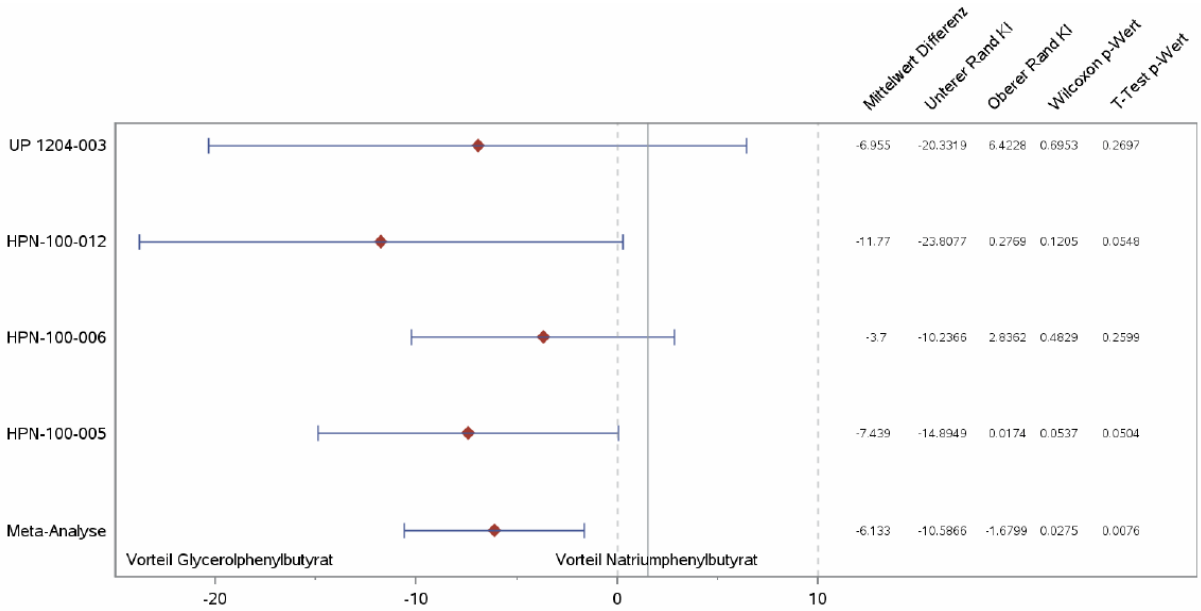

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Die Meta-Analyse der gepoolten Daten zeigt eine signifikant bessere Kontrolle des täglichen Ammoniakspiegels unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Die Mittelwertdifferenz betrug -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]) mit einem p-Wert von p = 0,0076.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von des Endpunkts „Exekutive Funktionen (BRIEF)“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da in die Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten eingeschlossen wurden.
HPN-100-005SE	Die Auswertung der exekutiven Funktionen erfolgte anhand des BRIEF-Fragebogens für Kinder und Jugendliche im Alter von 5-18 Jahren, welcher durch ein Elternteil beantwortet wird. Weitere detaillierte Angaben zum BRIEF-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die Befragung eines Elternteils erfolgte an Visite 1 (Monat 0), welche auch mit Tag 15 der *switch-over*-Phase kombiniert werden konnte, sowie an Visite 13 (Monat 12). Der Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn (Monat 0) dargestellt.
HPN-100-007	Die Auswertung der exekutiven Funktionen erfolgte anhand des BRIEF-Fragebogens für Kinder und Jugendliche im Alter von 5-18 Jahren, welcher durch ein Elternteil beantwortet wird. Weitere detaillierte Angaben zum BRIEF-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die Befragung eines Elternteils erfolgte an Visite 1 (Monat 0), welche für Patienten der HPN-100-006 Studie auch mit der Tag 29-Visite der HPN-100-006 Studie kombiniert werden konnte, sowie an Visite 13 (Monat 12) der *Safety Extension*. Für Patienten der HPN-100-006 Studie mussten diese Werte sowohl im eCRF der HPN-100-006 Studie an Tag 29 als auch im eCRF der HPN-100-007 Studie an Monat 0 erfasst werden. Der Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn (Monat 0) dargestellt.
HPN-100-012SE	Die Auswertung der exekutiven Funktionen erfolgte anhand des BRIEF-P-Fragebogens für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahre und 11 Monate, welcher durch ein Elternteil beantwortet wird. Weitere detaillierte Angaben zum BRIEF-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die Befragung eines Elternteils erfolgte an Tag 1 der *switch-over*-Studie HPN-100-012 sowie in Monat 12 der *Safety Extension* Studie HPN-100-012SE. Der Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-005SE	nein	ja	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012SE	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei weiteren Langzeituntersuchungen (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) handelt es sich um einarmige Studien, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert**
Exekutive Funktionen						
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da in die Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten eingeschlossen wurden.					

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) (Kinder 5-18 Jahre)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF)						
Hemmen						
HPN-100-005SE[d]	15	56,73 (11,610)	15	64,53 (15,620)	-7,50 [-14,831; -0,169]	p = 0,0456
HPN-100-007[e]	7	57,57 (11,545)	8	67,88 (14,357)	-11,67 [-26,841; 3,507]	p = 0,1051
Meta-Analyse					-8,75 [-14,837; -2,663]	p = 0,0072
Umstellen						
HPN-100-005SE	15	49,33 (9,386)	15	54,00 (16,288)	-4,71 [-11,392; 1,963]	p = 0,1512
HPN-100-007	7	60,14 (6,149)	8	57,50 (21,037)	+1,50 [-21,045; 24,045]	p = 0,8709
Meta-Analyse					-2,85 [-9,815; 4,115]	p = 0,4025
Emotionale Kontrolle						
HPN-100-005SE	15	47,87 (9,226)	15	55,27 (19,883)	-7,07 [-17,926; 3,784]	p = 0,1828
HPN-100-007	7	56,29 (12,148)	8	53,75 (14,170)	+0,17 [-18,705; 19,038]	p = 0,9828
Meta-Analyse					-4,90 [-13,511; 3,711]	p = 0,2483
Initiative						
HPN-100-005SE	14	55,29 (11,802)	15	61,13 (14,317)	-5,08 [-11,902; 1,749]	p = 0,1311
HPN-100-007	7	63,00 (7,000)	7	63,00 (15,524)	-2,60 [-20,819; 15,619]	p = 0,7122
Meta-Analyse					-4,39 [-10,315; 1,537]	p = 0,1366

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Arbeitsgedächtnis						
HPN-100-005SE	15	57,40 (11,630)	15	66,40 (13,015)	-6,71 [-11,280; -2,149]	p = 0,0073
HPN-100-007	7	64,29 (8,939)	8	73,00 (13,406)	-9,50 [-25,700; 6,700]	p = 0,1921
Meta-Analyse					-7,55 [-12,396; -2,704]	p = 0,0041
Ordnen/Organisieren						
HPN-100-005SE	15	50,13 (10,986)	15	59,67 (16,710)	-8,00 [-14,70; -1,297]	p = 0,0229
HPN-100-007	7	55,57 (9,431)	8	59,13 (16,075)	-6,50 [-27,33; 14,328]	p = 0,4588
Meta-Analyse					-7,55 [-14,11; -0,992]	p = 0,0263
Planen/Strukturieren						
HPN-100-005SE	15	54,40 (12,176)	15	63,33 (16,564)	-7,36 [-13,187; -1,528]	p = 0,0173
HPN-100-007	7	64,14 (5,014)	8	74,63 (15,090)	-14,33 [-27,751; -0,916]	p = 0,0405
Meta-Analyse					-9,45 [-14,652; -4,248]	p = 0,0012
Überprüfen						
HPN-100-005SE	15	52,93 (9,239)	15	59,27 (14,225)	-6,79 [-11,759; -1,813]	p = 0,0113
HPN-100-007	7	62,29 (5,376)	8	69,13 (11,679)	-7,33 [-21,671; 7,005]	p = 0,2457
Meta-Analyse					-6,95 [-11,629; -2,271]	p = 0,0058

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Verhaltensregulations-Index						
HPN-100-005SE	15	51,47 (8,839)	15	59,80 (15,530)	-8,36 [-16,665; -0,050]	p = 0,0488
HPN-100-007	7	58,57 (10,644)	8	61,63 (11,563)	-5,17 [-19,377; 9,044]	p = 0,3929
Meta-Analyse					-7,40 [-13,887; -0,913]	p = 0,0275
Kognitiver Regulations-Index						
HPN-100-005SE	15	54,60 (10,280)	15	64,40 (13,585)	-8,29 [-12,639; -3,933]	p = 0,0012
HPN-100-007	7	63,71 (5,122)	8	73,25 (12,826)	-12,67 [-28,480; 3,147]	p = 0,0946
Meta-Analyse					-9,60 [-14,347; -4,853]	p = 0,0005

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [Monat 12]	N[a]	Mittelwert (SD) [Studien-beginn]	MD[b] (95 %-KI)	p-Wert[c]
Exekutiver Gesamtwert						
HPN-100-005SE	15	53,73 (9,765)	15	63,67 (14,927)	-8,93 [-14,700; -3,157]	p = 0,0053
HPN-100-007	7	62,29 (7,017)	8	70,88 (11,557)	-11,83 [-26,562; 2,895]	p = 0,0938
Meta-Analyse					-9,80 [-14,971; -4,629]	p = 0,0008

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen

c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test

d: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-005SE umfasste 17 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt zeigten daher 88,2 % der Patienten beide Messwerte. Die Werte zu Studienbeginn für die 6 neu eingeschlossenen Patienten können der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat zugeordnet werden. Die restlichen 11 Patienten waren zu Studienbeginn der Langzeitstudie HPN-100-005SE bereits auf Glycerolphenylbutyrat eingestellt und erhielten in der vorgeschalteten Kurzzeitstudie HPN-100-005 eine siebentägige Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Da nicht zu erwarten ist, dass eine gravierende Veränderung der exekutiven Funktionen innerhalb von sieben Tagen zu beobachten ist, werden alle Werte zu Studienbeginn unter die Behandlung mit Natriumphenylbutyrat gefasst.

e: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-007 umfasste 9 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt zeigten daher 77,8 % der Patienten beide Messwerte. Alle Kinder/Jugendlichen wurden neu in die Studie HPN-100-007 eingeschlossen und haben nicht an der vorangegangenen Studie HPN-100-006 teilgenommen. Die Werte zu Studienbeginn (Visite 1) können der vorherigen Therapie mit Natriumphenylbutyrat zugeordnet werden.

KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Die exekutiven Funktionen wurden in den Studien HPN-100-005SE und HPN-100-007 mit dem Fragebogen *„Behavior Rating Inventory of Executive Function“* (BRIEF) ermittelt. Der BRIEF-Fragebogen kann bei Kindern zwischen 5 und 18 Jahren angewendet werden. Gemessen wurde jeweils die Veränderung von Studienbeginn (Visite 1) zu Monat 12 (Visite 13). Eine Punktzahl von 65 und mehr gilt gemäß dem Benutzerhandbuches als klinisch signifikante Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen. [Gioia 2000a] Demnach wiesen die Patienten in den Studien HPN-100-005SE und HPN-100-007 zu Studienbeginn in allen Dimensionen moderat erhöhte Werte bis zu *borderline* Signifikanzen für die exekutiven Funktionen auf.

In der Studie HPN-100-005SE zeigte sich in Monat 12 für alle Dimensionen und auch für beide Indices sowie dem exekutiven Gesamtwert eine Verbesserung der exekutiven

Funktionen. Auf Ebene der Einzeldimensionen „Hemmen“ (p = 0,0456), „Arbeitsgedächtnis“ (p = 0,0073), „Ordnen/Organisieren“ (p = 0,0229), „Planen/Strukturieren“ (p = 0,0173), „Überprüfen“ (p = 0,0113), „Verhaltensregulations-Index“ (p = 0,0488), „Kognitiver Regulations-Index“ (p = 0,0012) und „Exekutiver Gesamtwert“ (p = 0,0053) war das Ergebnis jeweils statistisch signifikant.

In Studie HPN-100-012 zeigte sich mit Ausnahme der Dimensionen „Umstellen“ und „Emotionale Kontrolle“ in Monat 12 eine Verbesserung der exekutiven Funktionen. Dabei konnte bei der Dimension „Planen/Strukturieren“ ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden (p = 0,0405).

Auch bei Betrachtung der gepoolten Daten lässt sich für fast alle Dimensionen nach 12 monatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat eine statistisch signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen feststellen („Hemmen“: p = 0,0072; „Arbeitsgedächtnis“: p = 0,0041; „Ordnen/Organisieren“: p = 0,0263; „Planen/Strukturieren“: p = 0,0012; „Überprüfen“: p = 0,0058). Die Mittelwertdifferenz des exekutiven Gesamtwertes betrug -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]) mit einem p-Wert von p = 0,0008. Auch die beiden Indices zeigten mit einer Mittelwertdifferenz von -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913], p = 0,0275; Verhaltensregulations-Index) und -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853], p = 0,0005; Kognitiver Regulations-Index) einen statistisch signifikanten Unterschied in Monat 12.

Eine Behandlung über 12 Monate mit Glycerolphenylbutyrat führt zu einer signifikanten Verbesserung der exekutiven Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-18 Jahren.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF-P) (Kinder 2-5 Jahre und 11 Monate)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF-P)						
Hemmen						
HPN-100-012SE	13	53,69 (13,136)	12	52,00 (12,771)	+8,00 [-0,997; 16,997]	p = 0,0745
Umstellen						
HPN-100-012SE	13	46,08 (12,406)	12	47,08 (8,490)	+2,22 [-2,019; 6,463]	p = 0,2615
Emotionale Kontrolle						
HPN-100-012SE	13	48,62 (18,760)	12	45,67 (8,606)	+6,78 [-3,767; 17,323]	p = 0,1766
Arbeitsgedächtnis						
HPN-100-012SE	13	59,23 (17,763)	12	58,83 (16,073)	+7,56 [-1,797; 16,908]	p = 0,0995
Planen/Strukturieren						
HPN-100-012SE	13	55,08 (16,240)	12	53,00 (15,713)	+6,67 [-2,493; 15,826]	p = 0,1318
Inhibitorische Selbstkontrolle						
HPN-100-012SE	12	51,83 (16,016)	12	49,50 (10,388)	+7,44 [-1,438; 16,327]	p = 0,0893
Flexibilität						
HPN-100-012SE	12	47,67 (16,516)	12	45,92 (9,539)	+4,78 [-2,095; 11,651]	p = 0,1476

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [Monat 12]	N[a]	Mittelwert (SD) [Studien-beginn]	MD[b] (95 %-KI)	p-Wert[c]
Metakognitive Entwicklung						
HPN-100-012SE	13	57,08 (17,642)	12	57,25 (16,260)	+6,22 [-2,249; 14,693]	p = 0,1287
Exekutive Funktion Gesamtwert						
HPN-100-012SE	13	53,92 (17,628)	12	52,67 (12,794)	+7,78 [-0,866; 16,421]	p = 0,0717

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie HPN-100-012SE wurde zur Bewertung der exekutiven Funktionen der 2-5 jährigen und 11 monatigen Studienteilnehmer, der BRIEF-P (*Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool Version*) herangezogen. Konzipiert wurde der BRIEF-P für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren und 11 Monate. Die exekutiven Funktionen zu Studienbeginn wurden in der vorangegangenen Switch-over Studie (HPN-100-012) an Tag 1 unter Natriumphenylbutyrat erfasst. Am Ende der Langzeitstudie (Monat 12) wurde der Fragebogen erneut ausgeteilt.

Die Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen zu Studienbeginn waren nicht sehr ausgeprägt. Es zeigte sich daher für keine der Dimensionen, Indices und den Gesamtwert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12. Tendenziell verschlechterten sich jedoch die Werte für alle Dimensionen zu Monat 12.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

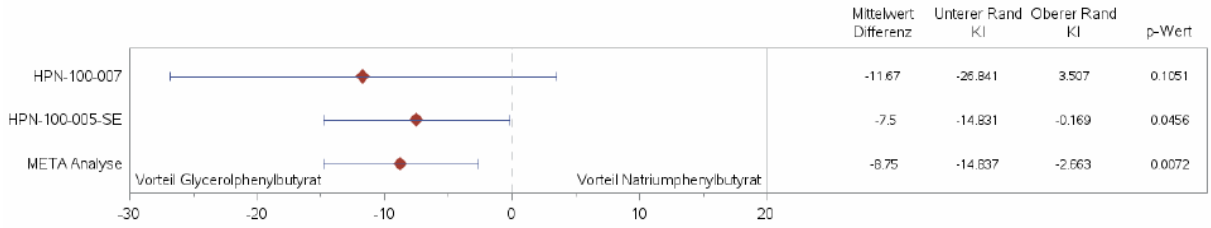

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) - Hemmen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

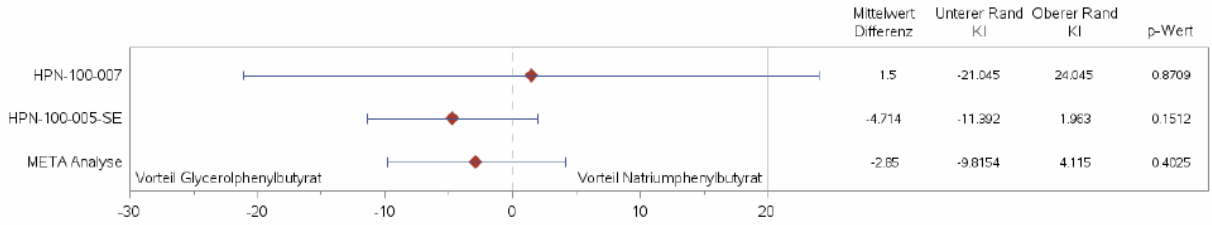

Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Umstellen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

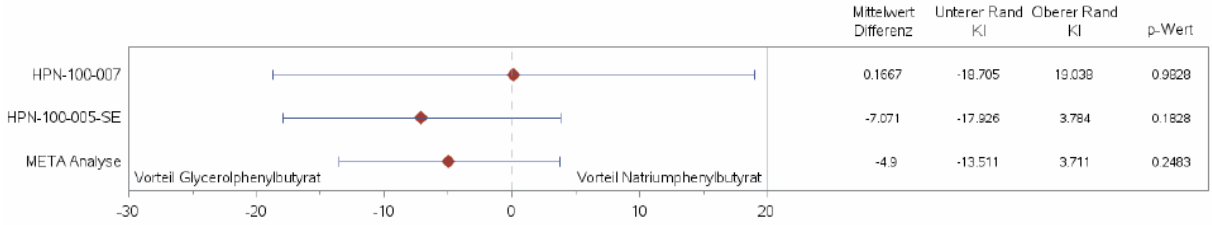

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Emotionale Kontrolle“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

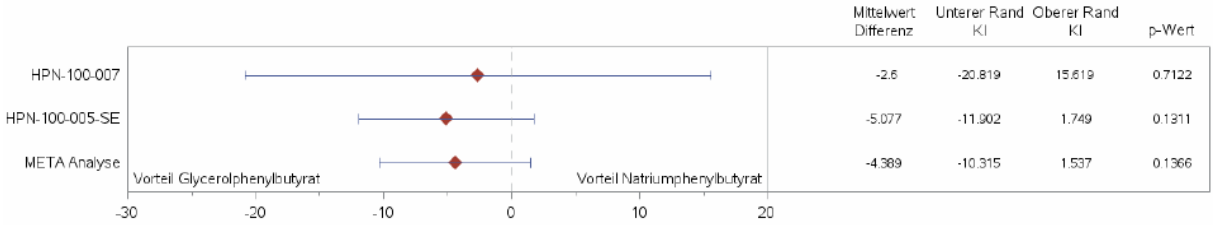

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Initiative“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

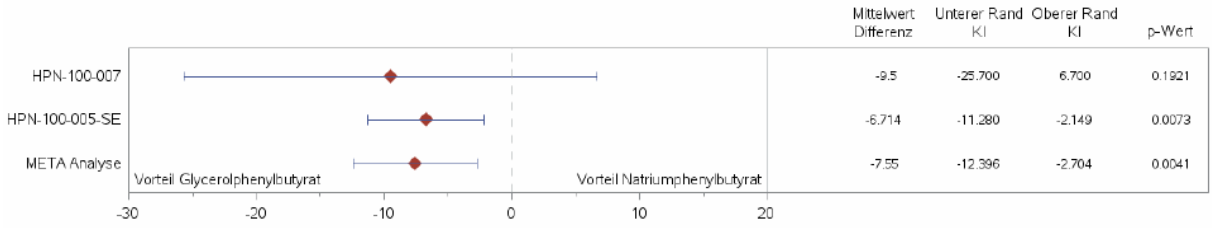

Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Arbeitsgedächtnis“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

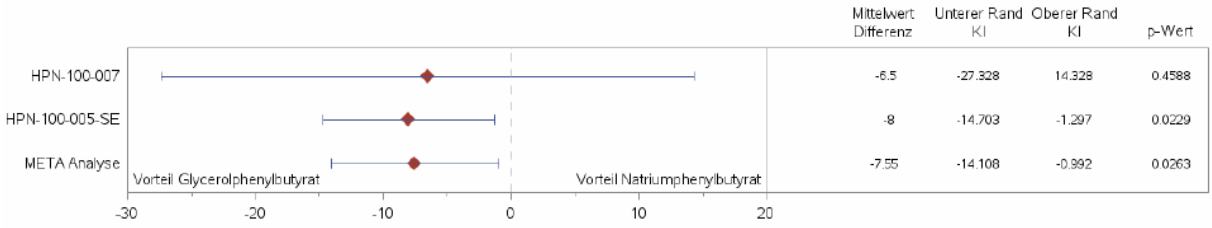

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Ordnen/Organisieren“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

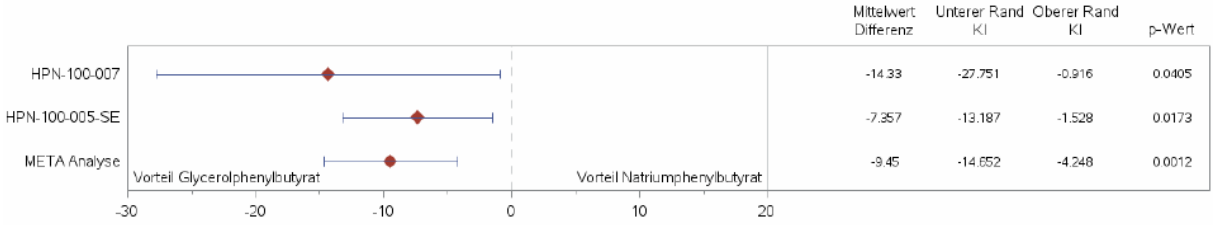

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Planen/Strukturieren“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

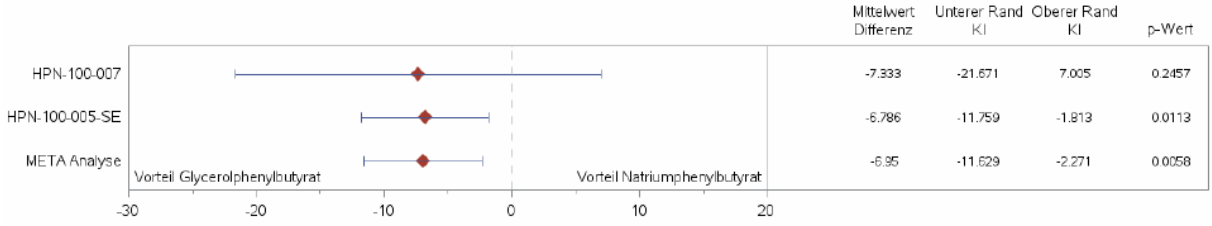

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Überprüfen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

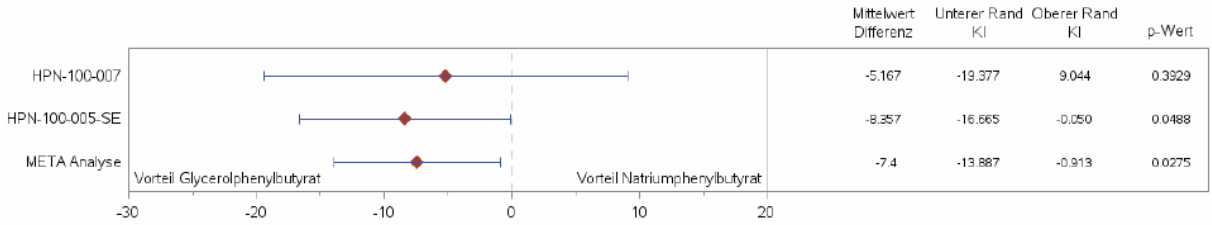

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

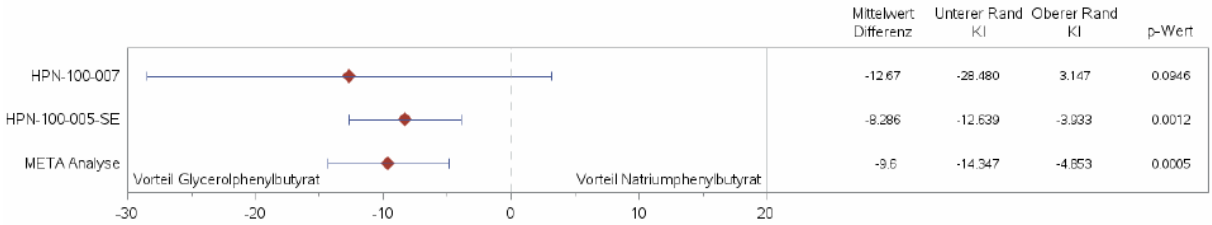

Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

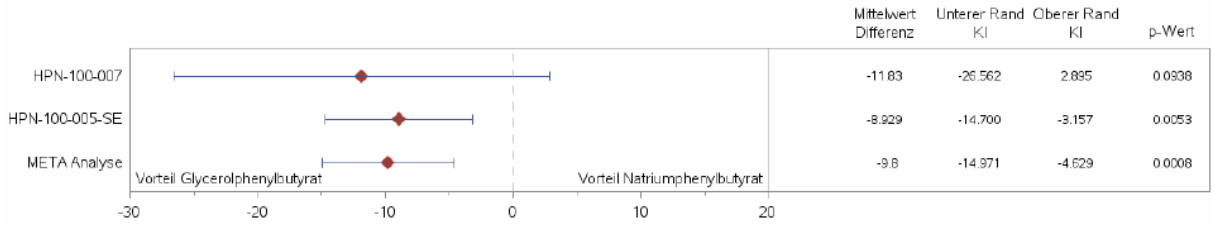

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Auf Basis der aggregierten Daten zeigte sich für die Dimensionen „Hemmen“ (p = 0,0072), „Arbeitsgedächtnis“ (p = 0,0041), „Ordnen/Organisieren“ (p = 0,0263), „Planen/Strukturieren“ (p = 0,0012) und „Überprüfen“ (p = 0,0058) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Hinsichtlich der Dimensionen „Umstellen“ (p = 0,4025), „Emotionale Kontrolle“ (p = 0,2483) und „Initiative“ (p = 0,1366) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat in Monat 12 zeigte sich auch beim Verhaltensregulations-Index (p = 0,0275), kognitiven Regulations-Index (p = 0,0005) sowie beim exekutiven Gesamtwert (p = 0,0008).

Für die Bewertung der exekutiven Funktionen mittels BRIEF-P kann keine Meta-Analyse durchgeführt und dargestellt werden, da der Fragebogen lediglich in einer Studie herangezogen wurde.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „exekutive Funktionen (BRIEF)“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde definiert als eins der folgenden klinischen Symptome, welches gemeinsam mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l auftrat: • Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten Niedrig-Proteindiät führt) • Lethargie • Psychose • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Kopfschmerzen Patienten, die eine hyperammonämische Krise erfuhren, wurden von der Studie ausgeschlossen und der Abschlussvisite zum Zeitpunkt des Ausschlusses unterzogen. Details zur hyperammonämischen Krise, auslösender Faktor, erhaltene Behandlung sowie das Ergebnis mussten genau im eCRF (*electronic Case Report Form*) festgehalten werden. Sobald die Patienten stabil waren, nach Ermessen des Prüfarztes oder nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor sowie Patienten, die nach einer hyperammonämischen Krise die Studie abbrechen mussten, waren berechtigt an der Langzeitstudie HPN-100-007 teilzunehmen. Das *Data* und *Safety Monitoring Board* wurde umgehend informiert, wenn ein Patient aufgrund einer hyperammonämischen Krise von der Studie ausgeschlossen wurde. Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
HPN-100-005SE	Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde definiert als klinische Symptome, welche mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l in Verbindung stehen. Das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien stellt den Nachweis einer chronischen Hyperammonämie dar: • Wiederkehrendes Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten Niedrig-Proteindiät führt) • Episodische Lethargie • Psychose (episodisch) • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Chronische Migräne Kopfschmerzen Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte verglichen.

Studie	Operationalisierung
HPN-100-007	Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde definiert als eins der folgenden klinischen Symptome, welches gemeinsam mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l auftrat: • Wiederkehrendes Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten Niedrig-Proteindiät führt) • Episodische Lethargie • Psychose (episodisch) • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Chronische Migräne Kopfschmerzen Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) verglichen.
HPN-100-012SE	Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde definiert als Zeichen und Symptome übereinstimmend mit einer Hyperammonämie (wie beispielsweise häufiges Erbrechen, Übelkeit, und/oder Kopfschmerzen) zusammen mit einer hohen Ammoniakkonzentration im Blut, die eine medizinische Intervention erfordert. Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) verglichen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering bewertet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als alle Patienten, die jegliche Menge beider Studienmedikationen (Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat) erhalten haben, definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ wurde daher mit niedrig bewertet.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-005SE	nein	ja	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012SE	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei weiteren Langzeituntersuchungen (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) handelt es sich um einarmige Studien, die einen Vergleich zwischen dem Studienende in Monat 12 der jeweiligen Studie und der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) herstellen. Der Endpunkterheber war jeweils nicht verblindet und hatte somit Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)							
HPN-100-006	45	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b.	n. b.	-0,022 [-0,088; 0,043] p = 1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)						
HPN-100-005SE	17	3 (17,6)	17	5 (29,4)	0,333 [0,035; 3,205] p = 0,6250	-0,118 [-0,341; 0,106] p = 0,3026
HPN-100-007	60	9 (15,0)	60	10 (16,7)	0,833 [0,254; 2,731] p = 1,0000	-0,017 [-0,125; 0,092] p = 0,7629
HPN-100-012SE	23	7 (30,4)	23	15 (65,2)	0,111 [0,014; 0,877] p = 0,0215	-0,348 [-0,577; -0,119] p = 0,0029
Meta-Analyse					0,389 [0,162; 0,931] p = 0,0433	-0,110 [-0,206; -0,014] p = 0,0241

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Studie HPN-100-006

Die Ergebnisse in Tabelle 4-57 zeigen für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen (ARR = -0,022 (95 %-KI [-0,088; 0,043]), p = 1,0000). Es trat lediglich eine hyperammonämische Krise unter der Therapie mit Natriumphenylbutyrat auf (1/45 [2,2 %]).

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

In den einarmigen Langzeitstudien wurden die unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat aufgetretenen hyperammonämischen Krisen mit den historischen Daten derselben Patienten verglichen. Sowohl in der Studie als auch in der Vorgeschichte an hyperammonämischen Krisen, wurde ein Zeitraum von 12 Monaten betrachtet.

In der Studie HPN-100-005SE erlitten 17,6 % (3/17) der Patienten unter Therapie mit Glycerolphenylbutyrat versus 29,4 % (5/17) der Patienten unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat/vorherige Medikation eine hyperammonämische Krise. Das Ergebnis auf Studienebene zeigte keine Signifikanz (OR: p = 0,6250; ARR: p = 0,3026).

Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat in der Studie HPN-100-007 erlitt im Zeitraum von 12 Monaten ein Patient weniger hyperammonämische Krise als in den 12 Monaten vor Einschluss in die Studie. Das Ergebnis zeigte mit einem p-Wert von p = 1,0000 (*Odds Ratio*) und einem p-Wert von p = 0,7629 für die Absolute Risikoreduktion keine statistische Signifikanz.

Auch in der Studie HPN-100-012SE waren weniger Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat von einer hyperammonämischen Krise betroffen (Glycerolphenylbutyrat: 7/23 [30,4 %] und 12 Monate vor Studieneinschluss: 15/23 [65,2 %]). Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte das Risiko, eine hyperammonämischen Krise zu erleiden, um 34,8 % (95 %-KI [-0,577; -0,119]) mit einem p-Wert von p = 0,0029. Das Ergebnis zeigte eine statistische Signifikanz.

Bei Betrachtung der gepoolten Daten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433). Insgesamt erlitten unter Glycerolphenylbutyrat lediglich 19,0 % (19/100) der Patienten eine hyperammonämische Krise im Vergleich zu 30,0 % (30/100) der Patienten im Zeitraum von 12 Monaten vor Einschluss in die Studie. Eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte das Risiko für eine HAC um 11,0 % (95 %-KI [-0,206; -0,014], p = 0,0241)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

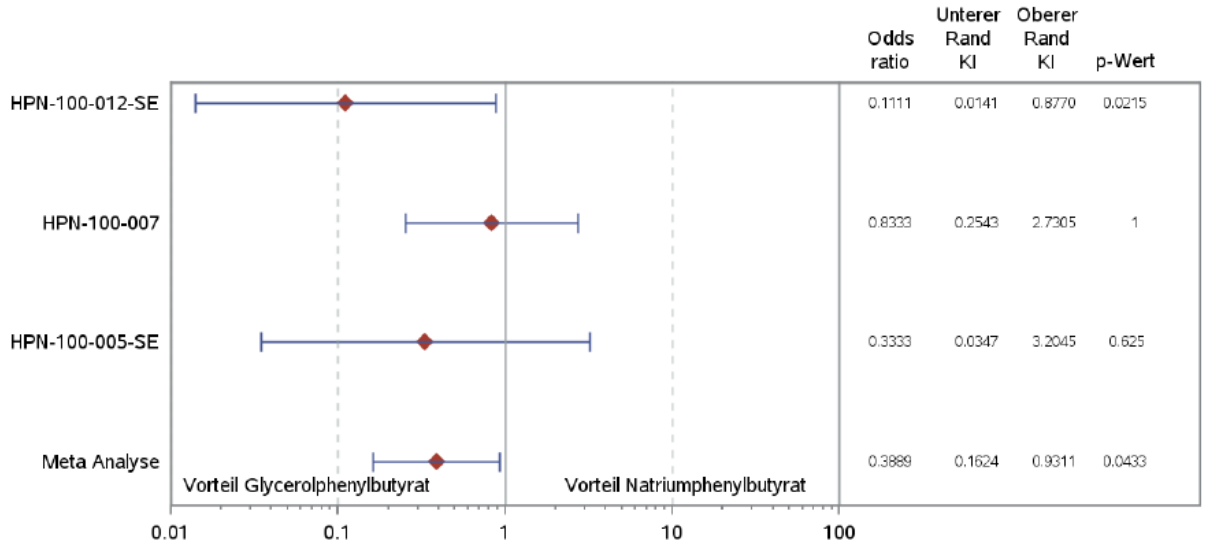

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

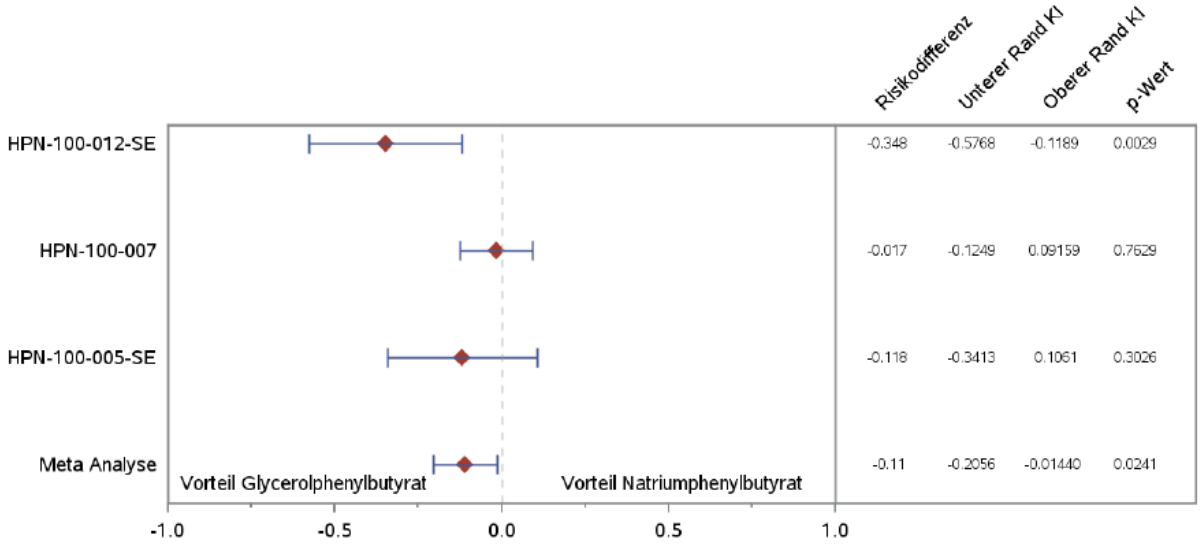

Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Eine Meta-Analyse der über alle drei Langzeitstudien gepoolten Daten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ mit einer *Odds Ratio* von 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]) und einem p-Wert von p = 0,0433. Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte das Risiko für eine hyperammonämische Krise um 11,0 % (ARR = -0,110 (95 %-KI [-0,206; -0,014]), p = 0,0241).

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anzahl an Patienten mit hyperammonämischer Krise (HAC)“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde definiert als eins der folgenden klinischen Symptome, welches mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l assoziiert ist: • Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten niedrig-Proteindiät führt) • Lethargie • Psychose • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Kopfschmerzen Patienten, die eine hyperammonämische Krise erfuhren, wurden von der Studie ausgeschlossen und der Abschlussvisite zum Zeitpunkt des Ausschlusses unterzogen. Details zur hyperammonämischen Krise, auslösender Faktor, erhaltene Behandlung sowie das Ergebnis mussten genau im eCRF (*electronic Case Report Form*) festgehalten werden. Sobald die Patienten stabil waren, nach Ermessen des Prüfarztes oder nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor sowie Patienten die nach hyperammonämischen Krise die Studie abbrechen mussten, waren berechtigt an der Langzeitstudie HPN-100-007 teilzunehmen. Das *Data* und *Safety Monitoring Board* wurde umgehend informiert, wenn ein Patient aufgrund einer hyperammonämischen Krise von der Studie ausgeschlossen wurde. Das Auftreten einer hyperammonämischen Krise wurde während der Behandlungsphase gewertet. Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde für die ITT-Population ausgewertet.
HPN-100-005SE	Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde definiert als klinische Symptome, welche mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l in Verbindung stehen. Das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien stellt den Nachweis einer chronischen Hyperammonämie dar: • Wiederkehrendes Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten Niedrig-Proteindiät führt) • Episodische Lethargie • Psychose (episodisch) • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Chronische Migräne Kopfschmerzen Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde für die *Safety*-

Studie	Operationalisierung
	Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte verglichen.
HPN-100-007	Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde definiert als eins der folgenden klinischen Symptome, welches gemeinsam mit einer Ammoniakkonzentration ≥ 100 µmol/l auftrat: • Wiederkehrendes Erbrechen • Proteinintoleranz (körperlich krankwerdend durch mehrmalige hohe Proteinzufuhr, die zu einer selbst auferlegten Niedrig-Proteindiät führt) • Episodische Lethargie • Psychose (episodisch) • anormale neurologische Untersuchung (Hypotonie, Spastik, Hyperreflexie und/oder Klonus) • Hirnödem (Nachweis mittels MRT [Magnetresonanztomographie] oder CT [Computertomographie]) • Chronische Migräne Kopfschmerzen Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) verglichen.
HPN-100-012SE	Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde definiert als Zeichen und Symptome übereinstimmend mit einer Hyperammonämie (wie beispielsweise häufiges Erbrechen, Übelkeit, und/oder Kopfschmerzen) zusammen mit einer hohen Ammoniakkonzentration im Blut, die eine medizinische Intervention erfordert. Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und gegenüber der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) verglichen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering bewertet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als alle Patienten, die jegliche Menge beider Studienmedikationen (Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat) erhalten haben, definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ wurde daher mit niedrig bewertet.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-005SE	nein	ja	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012SE	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei weiteren Langzeituntersuchungen (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) handelt es sich um einarmige Studien, die einen Vergleich zwischen dem Studienende in Monat 12 der jeweiligen Studie und der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) herstellen. Der Endpunkterheber war jeweils nicht verblindet und hatte somit Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	n/N[a]	**Mittelwert[c] (SD)**	**n/N[a]**	**Mittelwert[c] (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
HPN-100-006	0/45	0,00 (0,000)	1/45	0,02 (0,149)	-0,02 [-0,067; 0,023]	p = 1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
c: Angaben sind pro Patient
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studie HPN-100-006 erlitt ein Patient eine hyperammonämische Krise im Natriumphenylbutyrat-Arm. Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat kein Ereignis auf. Die beiden Behandlungsgruppen wiesen mit einer Mittelwertdifferenz von -0,02 (95 %-KI [-0,067; 0,023]) und einem p-Wert von p = 1,0000 keine statistische Signifikanz auf.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Die Patienten, die während der Langzeitstudien eine hyperammonämische Krise erlitten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes die Studienmedikation weiter fortführen oder zeitlich unterbrechen, und eine medizinische Behandlung wurde eingeleitet. Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat konnte wieder aufgenommen werden, nachdem der Patient klinisch stabil war und die auslösenden Faktoren identifiziert und beseitigt worden waren. Eine zeitliche Unterbrechung der Medikation wurde in solchen Fällen in den Studien nicht mit einem Abbruch gleichgesetzt. Hinsichtlich dieses methodischen Vorgehens war es möglich, multiple Ereignisse in den Langzeitstudien zu erfassen und mit der medizinischen Vorgeschichte der jeweiligen Patienten zu vergleichen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	n/N[a]	**Mittelwert[d] (SD)**	**n/N[a]**	**Mittelwert[d] (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
HPN-100-005SE	3/17	0,18 (0,393)	8/17	0,47 (0,874)	-0,29 [-0,731; 0,142]	p = 0,3125
HPN-100-007	12/60	0,20 (0,514)	17[c]/60	0,28 (0,761)	-0,08 [-0,275; 0,109]	p = 0,5085
HPN-100-012SE	12/23	0,52 (1,123)	29/23	1,26 (1,573)	-0,74 [-1,156; -0,322]	p = 0,0022
Meta-Analyse					-0,27 [-0,439; -0,101]	p = 0,0014

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
c: Abweichend zum Studienbericht der Studie HPN-100-007 und der *Integrated Summary of Safety* wurde in der vorliegenden Auswertung ein Ereignis im Natriumphenylbutyrat-Arm mehr berichtet. Der Patient 02-601 (Studie HPN-100-006) zeigte drei hyperammonämische Krisen in der medizinischen Vorgeschichte. Jedoch wurden lediglich zwei der drei Ereignisse auch in der medizinischen Vorgeschichte der Studie HPN-100-007 (Patient 7601) erfasst. Da die Einverständniserklärung bereits am 02.11.2009 vom Patienten unterzeichnet wurde, wurde die aufgetretene hyperammonämische Krise am 03.11.2008 innerhalb der 12 Monate vor Einschluss in die Studie gewertet. Auch wenn diese erst am 17.11.2009 startete. Nichtsdestotrotz hat dieses zusätzliche Ereignis keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis, wie der p-Wert auf Basis von 53 Ereignissen für Natriumphenylbutyrat zeigt p = 0,0014 (MD = -0,26 (95 %-KI [-0,424; -0,096])).
d: Angaben sind pro Patient
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In den drei Langzeitstudien wurden die in der 12 monatigen Behandlungsphase aufgetretenen hyperammonämischen Krisen mit den aufgetretenen HAC 12 Monate vor Einschluss in die Studie verglichen.

Dabei traten unter Glycerolphenylbutyrat in allen Studien insgesamt weniger hyperammonämische Krisen pro Patient auf als unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. In der Studie HPN-100-012SE war der Unterschied zwischen den Behandlungen statistisch signifikant (MD = -0,74 (95 %-KI [-1,156; -0,322]), p = 0,0022).

Auf Ebene der aggregierten Daten traten unter Glycerolphenylbutyrat insgesamt 27 hyperammonämische Krisen auf. Im gleichen Zeitraum vor der Behandlung erlitten die 100 Patienten 54 hyperammonämische Krisen. Dies entspricht einer Reduktion an HACs von 50,0 % unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Die Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer Mittelwertdifferenz von -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]) und einem p-Wert von p = 0,0014.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

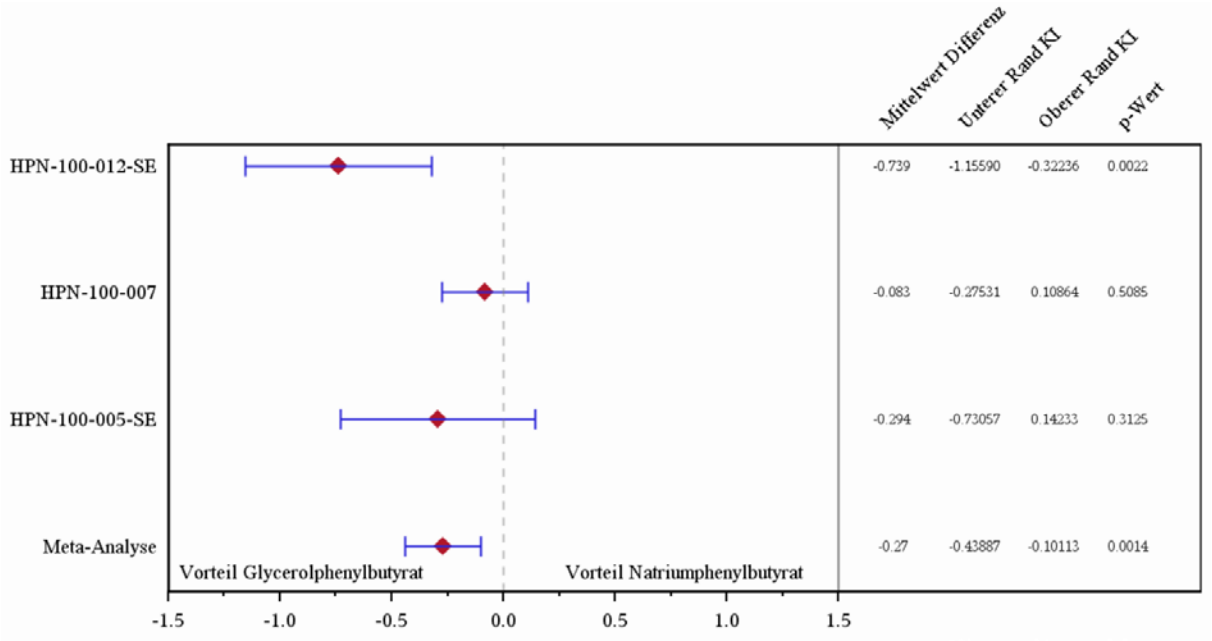

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Eine Meta-Analyse der gepoolten Daten über alle drei Studien zeigt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ (MD: -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]), p = 0,0014).

Bei einer Gesamtanzahl von 27/100 (Glycerolphenylbutyrat) zu 54/100 (Natriumphenylbutyrat) hyperammonämischen Krisen, traten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat 50,0 % weniger HACs auf.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens SF (*short form*)-36 erhoben. Es liegen jedoch keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da in der Studie HPN-100-006 die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 nur an Tag 1 erfasst wurde.
HPN-100-007	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens SF (*short form*)-36 erhoben. Weitere detaillierte Angaben zum SF-36-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Eine Erfassung des SF-36 zu Studienbeginn erfolgte für die Patienten der HPN-100-006 Studie an Tag 1 der doppelblinden, randomisierten *cross-over*-Studie. Für die Patienten die neu in die Studie HPN-100-007 eingeschlossen wurden, erfolgte die Erhebung der Daten an Visite 1 (Monat 0) der Studie HPN-100-007. Die Erhebung der Lebensqualität mittels SF-36 wurde in Monat 0, 3, 6, 9 und 12 durchgeführt. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn (Monat 0) dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja

In der einarmigen, Phase III-Langzeitstudie HPN-100-007 waren die Endpunkterheber nicht verblindet und hatten somit Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation. In der Studie wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD)	N[a]	Mittelwert (SD)	MD (95 %-KI)	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36						
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da in der Studie HPN-100-006 die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 nur an Tag 1 erfasst wurde.					

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

In der weiterführenden Langzeitstudie HPN-100-007 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 zu Monat 0, 3, 6, 9 und 12 erhoben.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[c] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36						
Körperliche Funktionsfähigkeit						
HPN-100-007[e]	45	50,52 (9,826)	49	49,81 (9,998)	+0,61 [-1,995; 3,210]	p = 0,6404
Körperliche Rollenfunktion						
HPN-100-007	45	49,23 (11,487)	49	50,25 (9,836)	-1,31 [-4,321; 1,709]	p = 0,3875
Körperlicher Schmerz						
HPN-100-007	45	49,82 (11,035)	49	51,11 (12,017)	-1,65 [-5,053; 1,745]	p = 0,3321
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
HPN-100-007	45	44,08 (11,209)	49	44,13 (10,391)	-0,14 [-2,239; 1,961]	p = 0,8947
Vitalität						
HPN-100-007	45	50,84 (10,574)	49	52,60 (10,342)	-1,53 [-4,229; 1,176]	p = 0,2612
Soziale Funktionsfähigkeit						
HPN-100-007	45	46,31 (12,545)	49	48,06 (10,840)	-1,70 [-5,222; 1,828]	p = 0,3372

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [Monat 12]	N[a]	Mittelwert (SD) [Studienbeginn[b]]	MD[c] (95 %-KI)	p-Wert[d]
Emotionale Rollenfunktion						
HPN-100-007	45	47,33 (11,650)	49	48,82 (10,871)	-1,04 [-3,869; 1,795]	p = 0,4645
Psychisches Wohlbefinden						
HPN-100-007	45	48,69 (11,210)	49	51,73 (9,247)	-2,63 [-5,144; -0,114]	p = 0,0409
Gesamtwert der körperlichen Komponente						
HPN-100-007	45	49,27 (10,553)	49	48,83 (10,175)	-0,01 [-2,270; 2,245]	p = 0,9912
Gesamtwert der mentalen Komponente						
HPN-100-007	45	47,49 (12,333)	49	50,42 (11,098)	-2,36 [-5,268; 0,551]	p = 0,1095

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Für die Patienten der vorangegangenen Kurzzeitstudie HPN-100-006 wurde der Studienbeginn als Tag 1 der Kurzzeitstudie HPN-100-006 definiert. Obwohl durch das *cross-over*-Design die Hälfte der Patienten mit Glycerolphenylbutyrat an Tag 1 startete, können die Werte zu Studienbeginn der vorherigen Behandlung mit Natriumphenylbutyrat zugeordnet werden. An Tag 1 erfolgten erst die Austeilung der Studienmedikationen sowie der Beginn der Therapie, sodass noch keine Effekte auf die Lebensqualität zu erwarten sind. Bei den Patienten die nicht an dieser Studie teilgenommen haben und direkt in die Studie HPN-100-007 eingeschlossen wurden, wurde die Baseline-Werte zur Lebensqualität an Visite 1 erhoben.

c: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen

d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test

e: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-007 umfasst 51 erwachsene Patienten. Insgesamt lagen daher für 88,2 % beide Messwerte vor.

KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie HPN-100-007 wurde mittels SF-36 Fragebogen erhoben. Die Bewertung zu Studienbeginn erfolgte für die Patienten der vorangegangenen Kurzzeitstudie an Tag 1 der Studie HPN-100-006. Für die Patienten, die neu in die Studie HPN-100-007 eingeschlossen wurden, erfolgte die Erhebung der Lebensqualität zu Studienbeginn an Visite 1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Monat 3, 6, 9 und 12 ermittelt.

Auf Ebene der Einzeldimensionen zeigte sich lediglich für das „psychische Wohlbefinden“ ein signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 („Körperliche Funktionsfähigkeit“: p = 0,6404; „Körperliche Rollenfunktion“: p = 0,3875; „Körperlicher Schmerz“: p = 0,3321; „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“: p = 0,8947; „Vitalität“: p = 0,2612; „Soziale Funktionsfähigkeit“: p = 0,3372; „Emotionale Rollenfunktion“: p = 0,4645). In Monat 12 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 für das „Psychische Wohlbefinden“ mit einer Mittelwertdifferenz von -2,63 (95 %-KI [-5,144; -0,114], p = 0,0409) geringer als zu Studienbeginn.

Während der „Gesamtwert der körperlichen Komponente“ (MD = -0,01 (95 %-KI [-2,270; 2,245]), p = 0,9912) über die Studiendauer von 12 Monaten stabil blieb, verschlechterte sich die Lebensqualität für den „Gesamtwert der mentalen Komponente“ zu Monat 12 (MD = -2,36 (95 %-KI [-5,268; 0,551]), p = 0,1095). Die Ergebnisse zwischen Studienbeginn und Monat 12 zeigten für beide Gesamtwerte keine statistische Signifikanz. Der signifikante Unterschied für die Dimension „Psychisches Wohlbefinden“ spiegelt sich nicht im Gesamtergebnis wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da lediglich Daten zum SF-36 für nur eine Studie vorlagen.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach dem Fragebogen SF-15, wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben.
HPN-100-005SE	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens SF (*short form*)-15 erhoben. Weitere detaillierte Angaben zum SF-15-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Als Baseline-Werte wurden die jeweils an Tag 1 der *switch-over*-Phase (HPN-100-005) erhobenen Werte herangezogen. Die Erhebung der Lebensqualität mittels SF-15 wurde in Monat 3, 6, 9 und 12 durchgeführt. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn (Monat 0) nach Selbsteinschätzung des Patienten sowie nach Einschätzung des Elternteils dargestellt.
HPN-100-007	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens SF (*short form*)-15 erhoben. Weitere detaillierte Angaben zum SF-15-Fragebogen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der SF-15 wurde erstmalig in Monat 0 (Visite 1) erhoben, da er speziell für Kinder und Jugendliche (5-18 Jahre) konzipiert ist und die Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten enthielt. Die Erhebung der Lebensqualität mittels SF-15 wurde in Monat 0, 3, 6, 9 und 12 durchgeführt. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet und ein Vergleich zwischen Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn (Monat 0) nach Selbsteinschätzung des Patienten sowie nach Einschätzung des Elternteils dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-005SE	nein	ja	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja

In der einarmigen Phase III-Langzeitstudie HPN-100-007 sowie der *Safety Extension* HPN-100-005SE waren die Endpunkterheber nicht verblindet und hatten somit Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15						
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da er in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben wurde.					

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Selbsteinschätzung“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[c] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Selbsteinschätzung						
Zusammenfassung der psychischen Gesundheit						
HPN-100-005SE[e]	15	80,00 (13,127)	17	76,03 (16,865)	+2,50 [-3,535; 8,535]	p = 0,3893
HPN-100-007[f]	8	54,84 (16,962)	6	45,83 (18,484)	+6,46 [-7,632; 20,548]	p = 0,2917
Meta-Analyse					+3,63 [-1,590; 8,852]	p = 0,1624
Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit						
HPN-100-005SE	15	86,33 (15,976)	17	77,65 (22,715)	+7,00 [-1,991; 15,991]	p = 0,1171
HPN-100-007	8	76,25 (15,295)	6	79,17 (20,104)	-0,83 [-9,871; 8,204]	p = 0,8220
Meta-Analyse					+4,76 [-1,931; 11,455]	p = 0,1534

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[c] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesamtpunktzahl						
HPN-100-005SE	15	82,11 (13,206)	17	76,57 (17,524)	+4,00 [-1,908; 9,908]	p = 0,1685
HPN-100-007	8	62,08 (13,994)	6	56,94 (15,435)	+4,17 [-6,770; 15,104]	p = 0,3724
Meta-Analyse					+4,05 [-0,657; 8,752]	p = 0,0878

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Studienbeginn wurde definiert als Tag 1 (unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat) der vorangegangenen *Switch-Over*-Studie HPN-100-005 für die Patienten, die an der Studie HPN-100-005 teilgenommen haben. Bei den neu eingeschlossenen Patienten der Studie HPN-100-005SE wurde die Lebensqualität in Monat 0 erhoben. Da Kinder in die Studie HPN-100-007 neu eingeschlossen wurden, wurden die Baseline-Werte zur Lebensqualität an Visite 1 erhoben.
c: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
e: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-005SE umfasste 17 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt lagen daher bei 88,2 % beide Messwerte vor.
f: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-007 umfasste 9 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt füllten 66,7 % der Patienten unter beiden Behandlungen den Fragebogen aus.
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Einschätzung durch ein Elternteil“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[c] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Einschätzung durch ein Elternteil						
Zusammenfassung der psychischen Gesundheit						
HPN-100-005SE[e]	16	69,53 (17,683)	16	64,06 (15,569)	+5,47 [-5,158; 16,095]	p = 0,2900
HPN-100-007[f]	9	53,06 (22,142)	7	59,64 (18,953)	-3,21 [-20,71; 14,278]	p = 0,6688
Meta-Analyse					+2,83 [-5,663; 11,315]	p = 0,4972
Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit						
HPN-100-005SE	16	78,13 (24,418)	16	72,81 (25,493)	+5,31 [-4,487; 15,112]	p = 0,2660
HPN-100-007	9	82,22 (20,480)	7	88,57 (18,420)	+2,86 [-7,081; 12,796]	p = 0,5081
Meta-Analyse					+4,57 [-2,454; 11,584]	p = 0,1911

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[c] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesamtpunktzahl						
HPN-100-005SE	16	72,40 (16,067)	16	66,98 (14,417)	+5,42 [-3,324; 14,157]	p = 0,2063
HPN-100-007	9	62,78 (19,329)	7	69,29 (17,290)	-1,19 [-13,64; 11,260]	p = 0,8228
Meta-Analyse					+3,41 [-3,329; 10,140]	p = 0,3057

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Studienbeginn wurde definiert als Tag 1 (unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat) der vorangegangenen *Switch-Over*-Studie HPN-100-005 für die Patienten, die an der Studie HPN-100-005 teilgenommen haben. Bei den neu eingeschlossenen Patienten der Studie HPN-100-005SE wurde die Lebensqualität in Monat 0 erhoben. Da Kinder in die Studie HPN-100-007 neu eingeschlossen wurden, wurden die Baseline-Werte zur Lebensqualität an Visite 1 der Studie HPN-100-007 erhoben.
c: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
e: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-005SE umfasste 17 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt füllten 94,1 % der Elternteile unter beiden Behandlungen den Fragebogen aus.
f: Die Studienpopulation der Studie HPN-100-007 umfasste 9 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Insgesamt füllten 77,8 % der Elternteile unter beiden Behandlungen den Fragebogen aus.
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Für die Studienteilnehmer in der Langzeitstudie HPN-100-005SE waren die Erhebungszeitpunkte zu Studienbeginn unterschiedlich definiert. Die Patienten, die bereits in der vorangegangen Kurzzeitstudie HPN-100-005 teilgenommen haben, haben den Fragebogen SF-15 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an Tag 1 der Kurzzeitstudie (Behandlung: Natriumphenylbutyrat) beantwortet. Die Patienten, die neu in die Studie HPN-100-005SE eingeschlossen wurden, haben den Fragebogen an Visite 1 der Langzeitstudie ausgefüllt.

Da an der Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten teilnahmen, wurde die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen in der Studie HPN-100-007 an Visite 1 der Langzeitstudie erhoben.

Die Veränderung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach SF-15“ gegenüber Studienbeginn ergab hinsichtlich der Zusammenfassung der körperlichen und psychischen Gesundheit sowie der Gesamtpunktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität in Monat 12 nach Selbsteinschätzung der Kinder und Jugendlichen. Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 waren jedoch nicht signifikant (Zusammenfassung der psychischen Gesundheit: MD = +3,63 (95 %-KI [-1,590; 8,852]), p = 0,1624; Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit: MD = +4,76 (95 %-KI [-1,931; 11,455]), p = 0,1534; Gesamtpunktzahl: MD = +4,05 (95 %-KI [-0,657; 8,752]), p = 0,0878).

Auch nach Einschätzung eines Elternteils verbesserte sich die „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ für die Kinder und Jugendlichen zu Monat 12 für beide zusammenfassenden Dimensionen und die Gesamtpunktzahl. Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 waren jedoch auch hier nicht signifikant (Zusammenfassung der psychischen Gesundheit: MD = +2,83 (95 %-KI [-5,663; 11,315]), p = 0,4972; Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit: MD = +4,57 (95 %-KI [-2,454; 11,584]), p = 0,1911; Gesamtpunktzahl: MD = +3,41 (95 %-KI [-3,329; 10,140]), p = 0,3057).

Dieser Trend spiegelt die enorme Bedeutung der einfacheren Anwendung sowie der besseren Kontrolle der Ammoniakkonzentration unter Glycerolphenylbutyrat wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

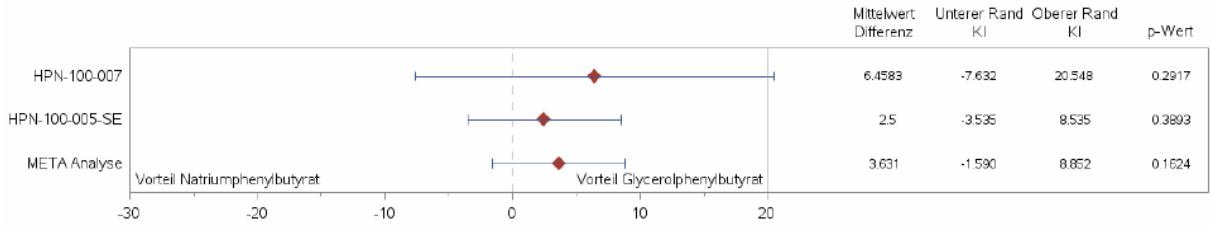

Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

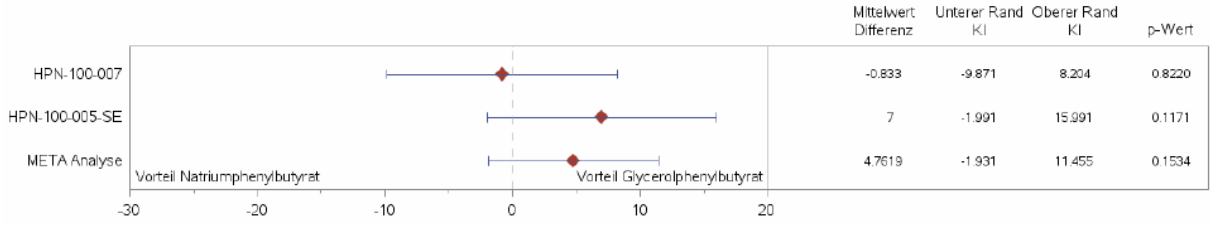

Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

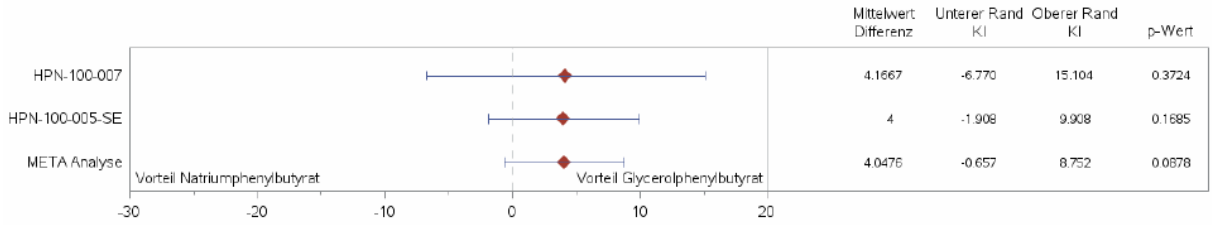

Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

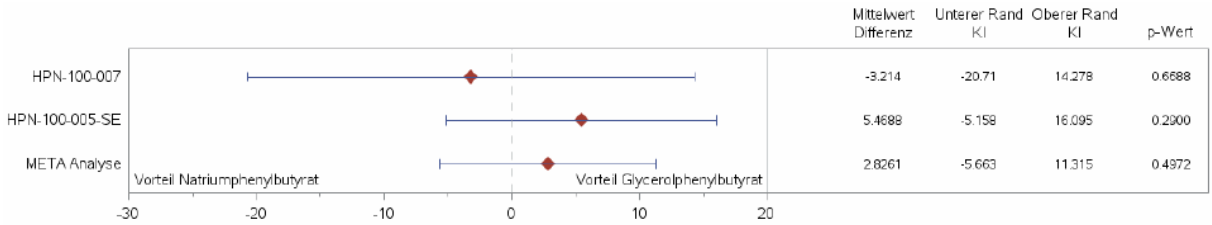

Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

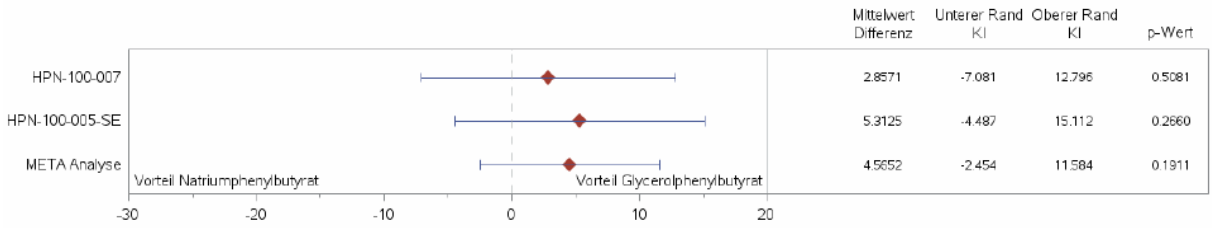

Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

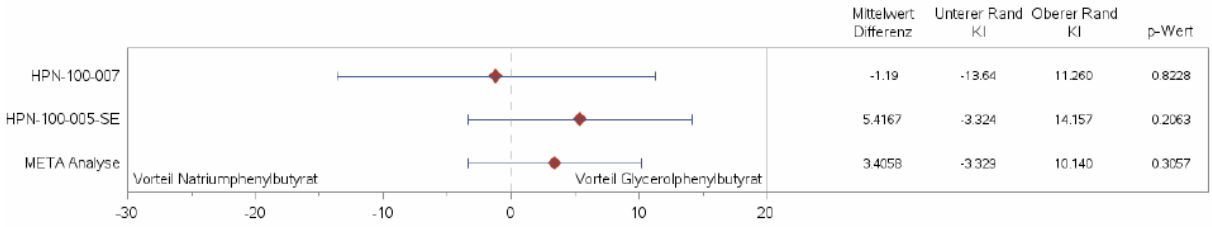

Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Die aggregierten Studiendaten (HPN-100-005SE und HPN-100-007) zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität sowohl für die Selbsteinschätzung der Kinder und Jugendlichen als auch nach Einschätzung durch ein Elternteil unter Glycerolphenylbutyrat. Dieser Trend zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unbeabsichtigte medizinische Auftreten in einem Patienten, der eine Studienmedikation erhalten hat und welches nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher nachteilige und ungewollte Zeichen (einschließlich zum Beispiel abnormale Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen sein, welche zeitlich mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert sein konnten und/oder im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen konnten. Ein therapiebedingtes (*treatment emergent*) unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass nach Erhalt der Studienmedikation bis zu sieben Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftrat, oder ein vorher existierendes unerwünschtes Ereignis, welches sich in diesem Zeitraum verschlechterte. Vor der Studie aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden bei der Visite zu Studienbeginn vor Verabreichung der ersten Studienmedikation erhoben und separat von den *treatment emergent* UE erfasst. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse beinhalteten folgendes: • jegliche Diagnosen, Zeichen, Symptome oder abnormale Laborwerte, die zu Studienbeginn noch nicht vorhanden, entdeckt oder beanstandet wurden und/oder zu Studienbeginn noch nicht im eCRF dokumentiert wurden • jegliche Diagnose, Zeichen, Symptom oder abnormale Laborwerte die zu Studienbeginn notiert wurden und sich im Schweregrad oder der Intensität verschlechterten oder in der Häufigkeit erhöhten Hyperammonämie sollte als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden, sofern der Prüfarzt dieses abnormale Ergebnis nicht einem ungenauen Testergebnis zuordnete. Sollte eine hyperammonämische Krise auftreten, wurde der Prüfarzt gefragt, den Auslöser zu bewerten, sofern bekannt. Der Terminus „Unerwünschte Ereignisse“ impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende und nicht schwerwiegende, werden anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 nach ihrem Schweregrad und ihrer Intensität bewertet. Die Patienten wurden an jeder Studienvisite (Tag 1, 7, 14, 15, 21, 28 und 29) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse befragt und diese bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfasst. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unbeabsichtigte medizinische Auftreten in einem Patienten, der eine Studienmedikation erhalten hat und welches nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher nachteilige und ungewollte Zeichen (einschließlich zum Beispiel abnormale Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen sein, welche zeitlich mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert sein konnten und/oder im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen konnten. Ein therapiebedingtes (*treatment emergent*) unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass nach Erhalt der Studienmedikation bis zu sieben Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftrat, oder ein vorher existierendes unerwünschtes Ereignis, welches sich in diesem Zeitraum verschlechterte. Vor der Studie aufgetretene

Studie	Operationalisierung
	unerwünschte Ereignisse wurden bei der Visite zu Studienbeginn vor Verabreichung der ersten Studienmedikation erhoben und separat von den *treatment emergent* UE erfasst. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse beinhalteten folgendes: • jegliche Diagnosen, Zeichen, Symptome oder abnormale Laborwerte, die zu Studienbeginn noch nicht vorhanden, entdeckt oder beanstandet wurden und/oder zu Studienbeginn noch nicht im eCRF dokumentiert wurden • jegliche Diagnose, Zeichen, Symptom oder abnormale Laborwerte die zu Studienbeginn notiert wurden und sich im Schweregrad oder der Intensität verschlechterten oder in der Häufigkeit erhöhten Hyperammonämie sollte als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden, sofern der Prüfarzt dieses abnormale Ergebnis nicht einem ungenauen Testergebnis zuordnete. Sollte eine hyperammonämische Krise auftreten, wurde der Prüfarzt gefragt, den Auslöser zu bewerten, sofern bekannt. Der Terminus „Unerwünschte Ereignisse“ impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende und nicht schwerwiegende, werden anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 nach ihrem Schweregrad und ihrer Intensität bewertet. Die Patienten wurden an jeder Studienvisite (Visite 2-1, 2-2, 2-3, 3-10, 11-1, 11-2, 11-3 und 12) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse befragt und diese bis zu 7 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfasst. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-005	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unbeabsichtigte medizinische Auftreten in einem Patienten, der eine Studienmedikation erhalten hat und welches nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher nachteilige und ungewollte Zeichen (einschließlich zum Beispiel abnormale Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen sein, welche zeitlich mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert sein konnten und/oder im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen konnten. Ein therapiebedingtes (*treatment emergent*) unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass ein Tag nach verteilen der Studienmedikation und verlassen des Patienten aus der Klinik begann und bis zur letzten Studienvisite auftrat. Nicht schwerwiegende Ereignisse mussten bis zu sieben Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfasst werden. Hyperammonämie sollte als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden, sofern der Prüfarzt dieses abnormale Ergebnis nicht einem ungenauen Testergebnis zuordnete. Sollte eine hyperammonämische Krise auftreten, wurde der Prüfarzt gefragt, den Auslöser zu bewerten, sofern bekannt. Der Terminus „Unerwünschte Ereignisse“ impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende und nicht schwerwiegende, werden anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 nach ihrem Schweregrad und ihrer Intensität bewertet. Die Patienten wurden an jeder Studienvisite (Tag 1, 7, 8, 14 und 15) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse befragt und diese bis zu 7 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfasst. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-012	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unbeabsichtigte medizinische Auftreten in einem Patienten, der eine Studienmedikation erhalten hat und welches nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher nachteilige und ungewollte Zeichen (einschließlich zum

Studie	Operationalisierung
	Beispiel abnormale Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen sein, welche zeitlich mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert sein konnten und/oder im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen konnten. Ein therapiebedingtes (*treatment emergent*) unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass ein Tag nach Verabreichung der Studienmedikation bis zur letzten Studienvisite auftrat. Nicht schwerwiegende Ereignisse wurden bis zur letzten Studienvisite dokumentiert. Hyperammonämie sollte als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden, sofern der Prüfarzt dieses abnormale Ergebnis nicht einem ungenauen Testergebnis zuordnete. Sollte eine hyperammonämische Krise auftreten, wurde der Prüfarzt gefragt, den Auslöser zu bewerten, sofern bekannt. Der Terminus „Unerwünschte Ereignisse“ impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende und nicht schwerwiegende, werden anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 nach ihrem Schweregrad und ihrer Intensität bewertet. Die Patienten wurden an jeder Studienvisite (Tag 1, 2 und 10) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse befragt und diese bis zur letzten Studienvisite erfasst. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die jegliche Menge der Studienmedikation erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 44 Glycerolphenylbutyrat; N = 45

Natriumphenylbutyrat) unterschied sich von der ITT-Population (N = 45 Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat) nur um einen Patienten im Glycerolphenylbutyrat-Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotential wird daher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
HPN-100-006	44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	1,201 [0,830; 1,737] p = 0,3324	1,519 [0,654; 3,528] p = 0,3307	-0,103 [-0,330; 0,125] p = 0,4441

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
UP-1204-003	10	6[b] (60,0)	14	8[b] (57,1)	1,050 [0,532; 2,072] p = 0,8881	1,125 [0,216; 5,855] p = 0,8887	-0,029 [-0,514; 0,456] p = 0,7791
HPN-100-005	11	4 (36,4)	11	2 (18,2)	2,000 [0,456; 8,763] p = 0,3578	2,571 [0,361; 18,326] p = 0,3459	0,182 [-0,273; 0,637] p = 0,6248
HPN-100-006	*44*	*27 (61,4)*	*45*	*23 (51,1)*	*1,201 [0,830; 1,737]* *p = 0,3324*	*1,519 [0,654; 3,528]* *p = 0,3307*	*-0,103 [-0,330; 0,125]* *p = 0,4441*
HPN-100-012	15	6 (40,0)	15	0 (0,0)	n. b.	n. b.	0,400 [0,085; 0,715] p = 0,0084
Meta-Analyse					1,384 [0,990; 1,936] p = 0,0573	1,831 [0,986; 3,402] p = 0,0555	0,149 [-0,013; 0,312] p = 0,0743

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Grundlage für die Auswertung bildete die *Integrated Summary of Safety* (ISS). Im Gegensatz zur Studie UP-1203-004 wurde hier eine etwas andere Definition für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zugrunde gelegt. Ein Patient (03-004) unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat wies in der Umstellung (niedrigere Dosis HPN + restliche Dosis NaPBA) von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphenylbutyrat ein unerwünschtes Ereignis auf. Dieses wurde in der Studie UP-1204-003 berichtet, jedoch nicht den unerwünschten Ereignissen für die Gesamtdosis (100 %) zugerechnet. In der ISS ging dieses Ereignis nun in die Auswertung ein. Darüber hinaus wurde in die Analyse ein weiteres Ereignis unter der Behandlung von Natriumphenylbutyrat nach Umstellung der Glycerolphenylbutyrat-Behandlung in die Auswertung einbezogen (Patient 01-001).
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Studie HPN-100-006

Insgesamt traten bei 61,4 % (27/44) der Patienten im Glycerolphenylbutyrat-Arm und bei 51,1 % (23/45) der Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-73). Obwohl die Patienten bereits gut auf die Behandlung mit Natriumphenylbutyrat eingestellt waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien (RR: p = 0,3324; OR: p = 0,3307; ARR: p = 0,4441; Tabelle 4-73).

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Bei den drei Einzelstudien UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-006 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während im Glycerolphenylbutyrat-Arm 36,4-61,4 % der Patienten jeweils ein unerwünschtes Ereignis erlitten, betrug die Häufigkeit im Natriumphenylbutyrat-Arm 18,2-57,1 %. In der Studie HPN-100-012 zeigten 40,0 % (6/15) der Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat ein unerwünschtes Ereignis. Im Natriumphenylbutyrat-Arm wurde kein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die Absolute Risikoreduktion zeigt mit ARR = 0,400 (95 %-KI [0,085; 0,715]) und einem p-Wert von p = 0,0084 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Natriumphenylbutyrat. Jedoch muss man berücksichtigen, dass unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung von Natriumphenylbutyrat nur an Tag 1 der Studie erfasst worden sind. Bereits bestehende unerwünschte Ereignisse wurden nur als solche gewertet, wenn sich diese an Tag 1 verschlechterten.

In den gepoolten Daten zeigte sich für keinen Effektschätzer ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR: p = 0,0573; OR: p = 0,0555; ARR: p = 0,0743). Insgesamt erlitten 53,8 % der Patienten (43/80) unter Glycerolphenylbutyrat und 38,8 % (33/85) unter Natriumphenylbutyrat ein unerwünschtes Ereignis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

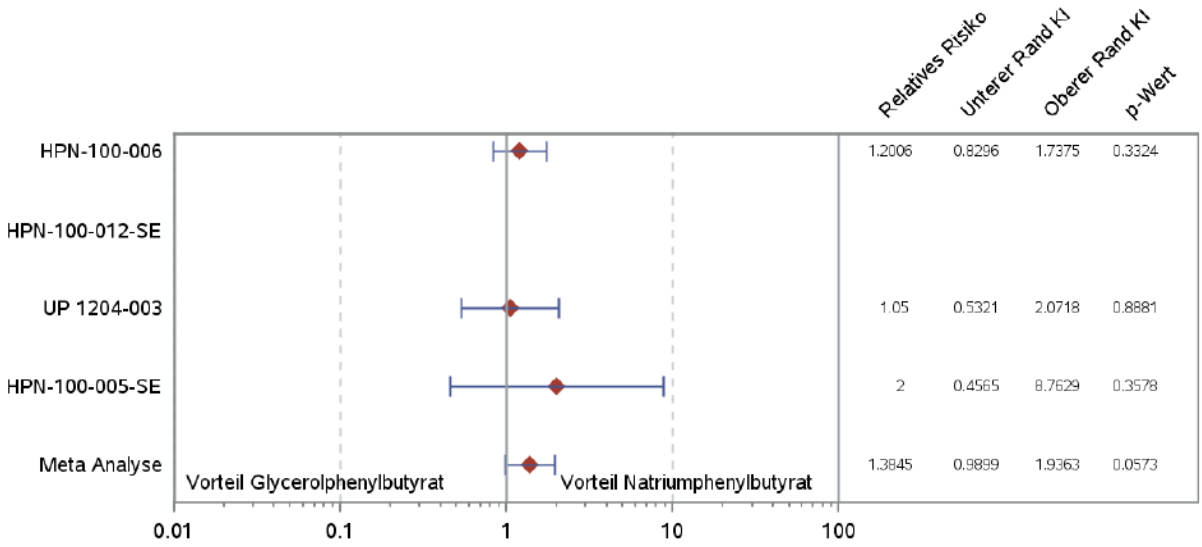

Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

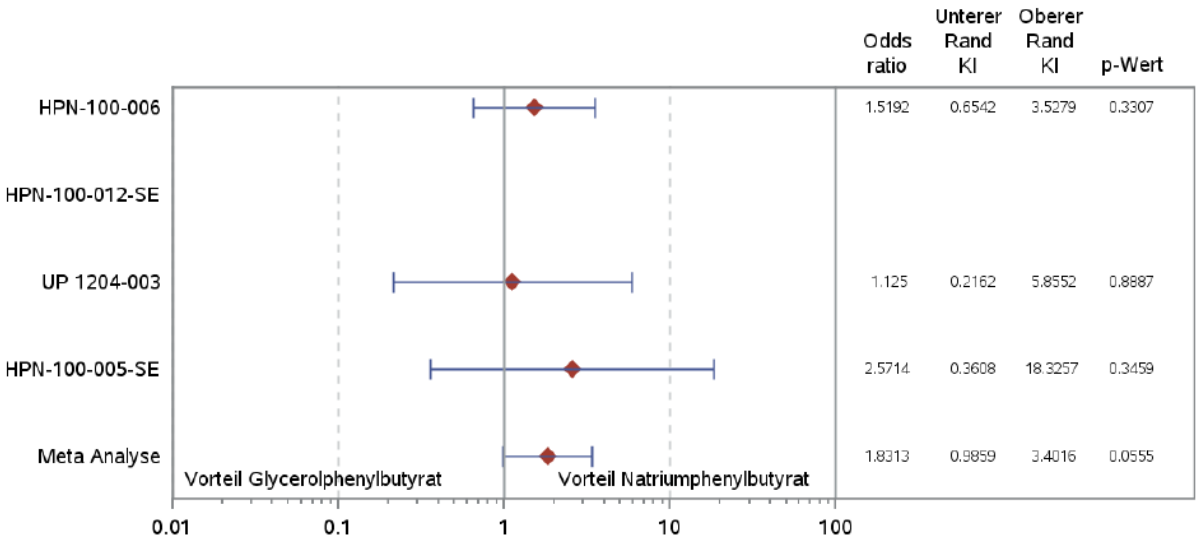

Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

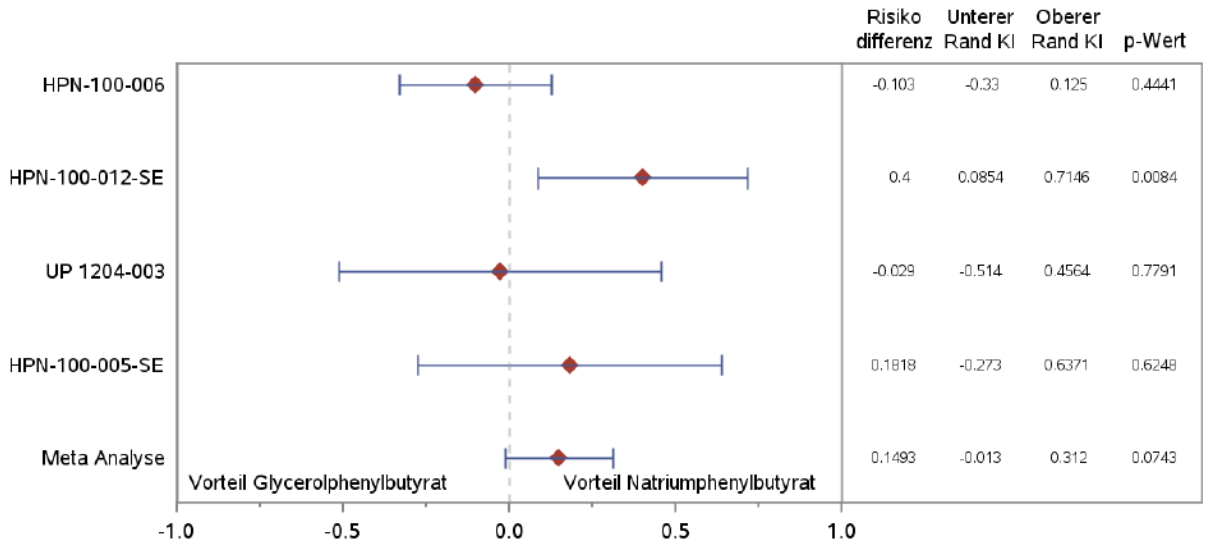

Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Eine Meta-Analyse der gepoolten Daten über alle vier Kurzzeitstudien zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR: p = 0,0573; OR: p = 0,0555; ARR: p = 0,0743).

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurden wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgt für alle unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 1 %, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Unerwünschte Ereignisse ≥ 5 %: • keine (HPN-100-006) • Flatulenz (PT [aus weiterer Evidenz]) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ≥ 1 %: • keine (HPN-100-006) • keine (aus weiterer Evidenz) Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ≥ 1 %: • keine (HPN-100-006) • keine (aus weiterer Evidenz) Die Definitionen der jeweiligen SOC/PT basieren auf der MedDRA Version 12.1. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die Beschreibung der Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ kann der Operationalisierung der Studie HPN-100-006 entnommen werden. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde dieser Endpunkt direkt auf Basis der Meta-Analyse und nicht separat für die Einzelstudien dargestellt. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-005	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die Beschreibung der Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ kann der Operationalisierung der Studie HPN-100-006 entnommen werden. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde dieser Endpunkt direkt auf Basis der Meta-Analyse und nicht separat für die Einzelstudien dargestellt. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet.

Studie	Operationalisierung
HPN-100-012	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die Beschreibung der Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ kann der Operationalisierung der Studie HPN-100-006 entnommen werden. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde dieser Endpunkt direkt auf Basis der Meta-Analyse und nicht separat für die Einzelstudien dargestellt. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der *Safety*-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die jegliche Menge der Studienmedikation erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 44 Glycerolphenylbutyrat; N = 45 Natriumphenylbutyrat) unterschied sich von der ITT-Population (N = 45 Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat) nur um einen Patienten im Glycerolphenylbutyrat-Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotential wird daher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ als niedrig eingestuft.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) für die Studie HPN-100-006“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT							
HPN-100-006	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die die in der Operationalisierung genannten Kriterien erfüllen, lagen in der Studie HPN-100-006 nicht vor.						

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Flatulenz“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Intervention**		**Komparator**		**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Flatulenz							
Meta-Analyse	80	8 (10,0)	85	1 (1,2)	8,500 [1,087; 66,445] p = 0,0414	9,333 [1,140; 76,412] p = 0,0373	+0,088 [0,006; 0,170] p = 0,0322

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Studie HPN-100-006

In der Studie HPN-100-006 traten für unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Arm keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC/PT (Häufigkeit ≥ 1 % in einem Arm), konnten ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Die unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT wurden aufgrund der geringen Häufigkeiten in den Einzelstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) direkt auf Basis der gepoolten Daten durchgeführt. Dies sollte verhindern, dass mögliche Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht berichtet werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte sich lediglich für den *Preferred Term* „Flatulenz“ zugunsten von Natriumphenylbutyrat mit einem Relativen Risiko von 8,500 (95 %-KI [1,087; 66,445]) und einem p-Wert von p = 0,0414 (OR = 9,333 (95 %-KI [1,140; 76,412]), p = 0,0373; ARR = +0,088 (95 %-KI [0,006; 0,170]), p = 0,0322). Von einer Flatulenz berichteten 10,0 % (8/80) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und 1,2 % (1/85) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe. Alle Flatulenzen waren nicht schwerwiegend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

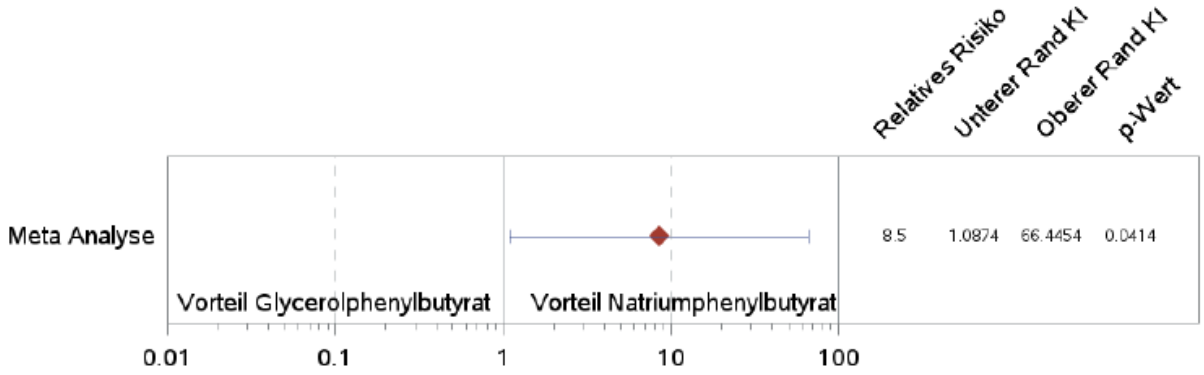

Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

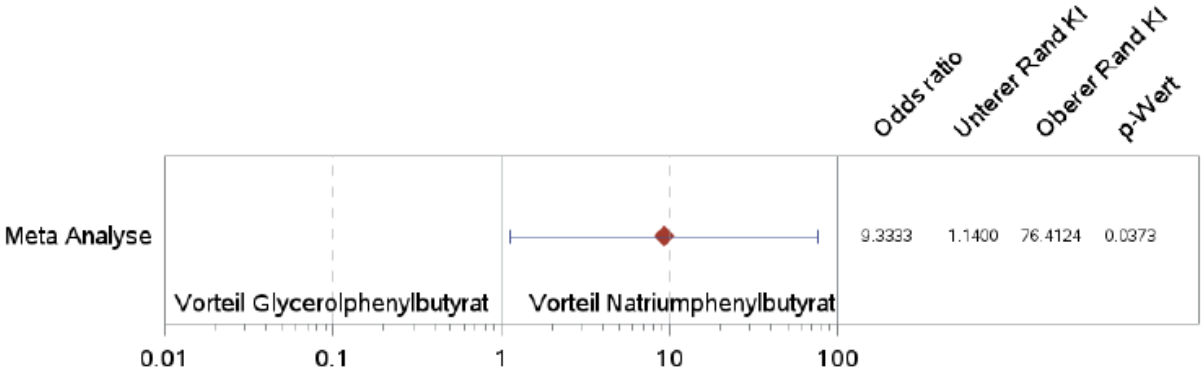

Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

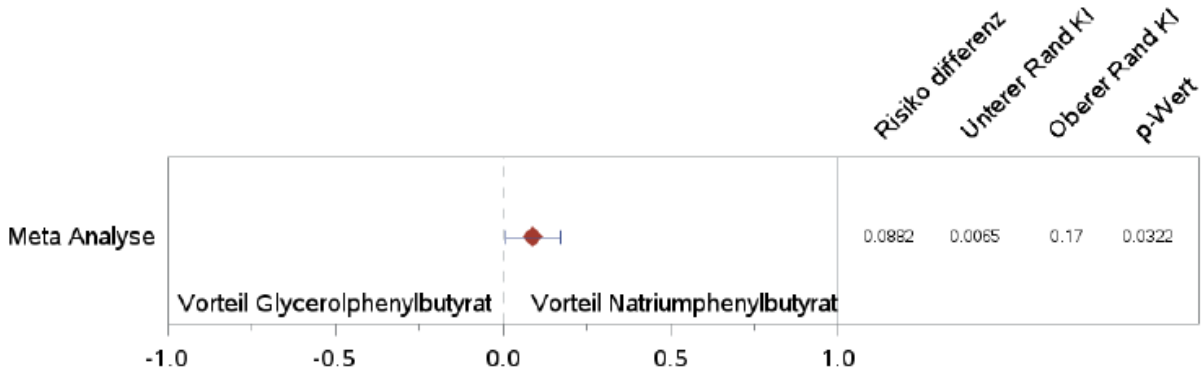

Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Bei Analyse der aggregierten Daten der vier Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) zeigte sich lediglich für den *Preferred Term* „Flatulenz“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Risiko, unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat eine Flatulenz zu erleiden, war 8,8 % höher als im Natriumphenylbutyrat-Arm (ARR = +0,088 (95 %-KI [0,006; 0,170]), p = 0,0322). Auch die Effektschätzer RR und OR zeigten einen signifikanten Unterschied (RR = 8,500 (95 %-KI [1,087; 66,445]), p = 0,0414; OR = 9,333 (95 %-KI [1,140; 76,412]), p = 0,0373).

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das unabhängig von der Dosierung auftrat und eine der folgenden Auswirkungen hatte: • tödlich verlief • lebensbedrohlich war • anhaltend war oder in eine signifikante Behinderung/Unfähigkeit führte • eine Verlängerung der Hospitalisierung nach sich zog • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht in eine der oben genannten Auswirkungen resultierten, wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn – basierend auf einem angemessenen medizinischen Urteilsvermögen – ein Patient gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention benötigt wurde, um ein oben erwähntes Ereignis zu verhindern. Hyperammonämische Krisen wurden als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn sie die oben beschrieben Kriterien erfüllten. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu jeder Zeit mit der Erklärung der Einwilligung und bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigtem berichtet werden. Dies musste innerhalb von 24 Stunden geschehen. Ein schriftlicher Bericht musste innerhalb von 24 Stunden per Fax an die bekannte Kontaktstelle für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse geschickt werden. Das Ereignis musste zusätzlich in der Quellendokumentation und im e-CRF hinterlegt werden. Nach Erhalt des initialen Berichtes wurden die Informationen gereviewt und der Prüfarzt zur Datenklärung sowie zur Abfrage weiterer Informationen kontaktiert. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das unabhängig von der Dosierung auftrat und eine der folgenden Auswirkungen hatte: • tödlich verlief • lebensbedrohlich war • anhaltend war oder in eine signifikante Behinderung/Unfähigkeit führte • eine Verlängerung der Hospitalisierung nach sich zog • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht in eine der oben genannten Auswirkungen resultierten, wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn – basierend auf einem angemessenen medizinischen Urteilsvermögen – ein Patient gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention benötigt wurde, um ein oben erwähntes Ereignis zu verhindern. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu jeder Zeit mit der Erklärung der Einwilligung und bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigtem berichtet werden. Dies musste innerhalb von 24 Stunden geschehen. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population

Studie	Operationalisierung
	ausgewertet.
HPN-100-005	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das unabhängig von der Dosierung auftrat und eine der folgenden Auswirkungen hatte: • tödlich verlief • lebensbedrohlich war • anhaltend war oder in eine signifikante Behinderung/Unfähigkeit führte • eine Verlängerung der Hospitalisierung nach sich zog • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht in eine der oben genannten Auswirkungen resultierten, wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn – basierend auf einem angemessenen medizinischen Urteilsvermögen – ein Patient gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention benötigt wurde, um ein oben erwähntes Ereignis zu verhindern. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu jeder Zeit mit der Erklärung der Einwilligung und bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigtem berichtet werden. Dies musste innerhalb von 24 Stunden geschehen. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-012	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das unabhängig von der Dosierung auftrat und eine der folgenden Auswirkungen hatte: • tödlich verlief • lebensbedrohlich war • anhaltend war oder in eine signifikante Behinderung/Unfähigkeit führte • eine Verlängerung der Hospitalisierung nach sich zog • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht in eine der oben genannten Auswirkungen resultierten, wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn – basierend auf einem angemessenen medizinischen Urteilsvermögen – ein Patient gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention benötigt wurde, um ein oben erwähntes Ereignis zu verhindern. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zu jeder Zeit mit der Erklärung der Einwilligung und bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigtem berichtet werden. Dies musste innerhalb von 24 Stunden geschehen. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die jegliche Menge der Studienmedikation erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 44 Glycerolphenylbutyrat; N = 45 Natriumphenylbutyrat) unterschied sich von der ITT-Population (N = 45 Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat) nur um einen Patienten im Glycerolphenylbutyrat Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotential wird daher für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
HPN-100-006	44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847] p = 0,9872	1,023 [0,062; 16,886] p = 0,9872	0,001 [-0,084; 0,085] p = 0,4845

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Intervention**		**Komparator**		**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
UP-1204-003	10	0 (0,0)	14	1 (7,1)	n. b.	n. b.	-0,071 [-0,292; 0,149] p = 0,8356
HPN-100-005	11	0 (0,0)	11	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
HPN-100-006	*44*	*1 (2,3)*	*45*	*1 (2,2)*	*1,023 [0,066; 15,847]* *p = 0,9872*	*1,023 [0,062; 16,886]* *p = 0,9872*	*0,001 [-0,084; 0,085]* *p = 0,4845*
HPN-100-012	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse					0,531 [0,049; 5,746] p = 0,6026	0,525 [0,047; 5,908] p = 0,6021	-0,011 [-0,064; 0,041] p = 0,9573

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Studie HPN-100-006

Insgesamt traten bei 2,3 % (1/44) der Patienten im Glycerolphenylbutyrat-Arm und bei 2,2 % (1/45) der Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-83). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede (RR/OR: p = 0,9872; ARR: p = 0,4845; Tabelle 4-83).

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Auch in den weiteren Studien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-012) zeigten sich zwischen den Behandlungen für das Relative Risiko, die *Odds Ratio* und die Absolute Risikoreduktion keine signifikanten Unterschiede. Während in den Studien HPN-100-005 und HPN-100-012 keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, erlitt in der Studie UP-1204-003 lediglich ein Patient in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Insgesamt traten über alle vier Kurzzeitstudien bei 1,3 % (1/80) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und bei 2,4 % (2/85) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-84). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für alle Effektschätzer nicht signifikant (RR: p = 0,6026; OR: p = 0,6021; ARR: p = 0,9573; Tabelle 4-84).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

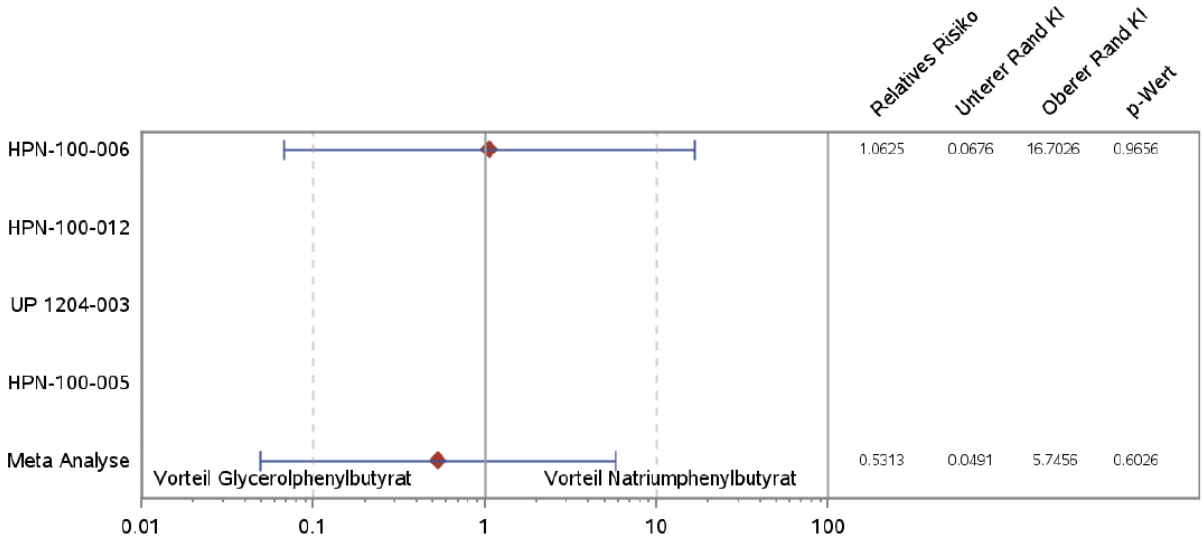

Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

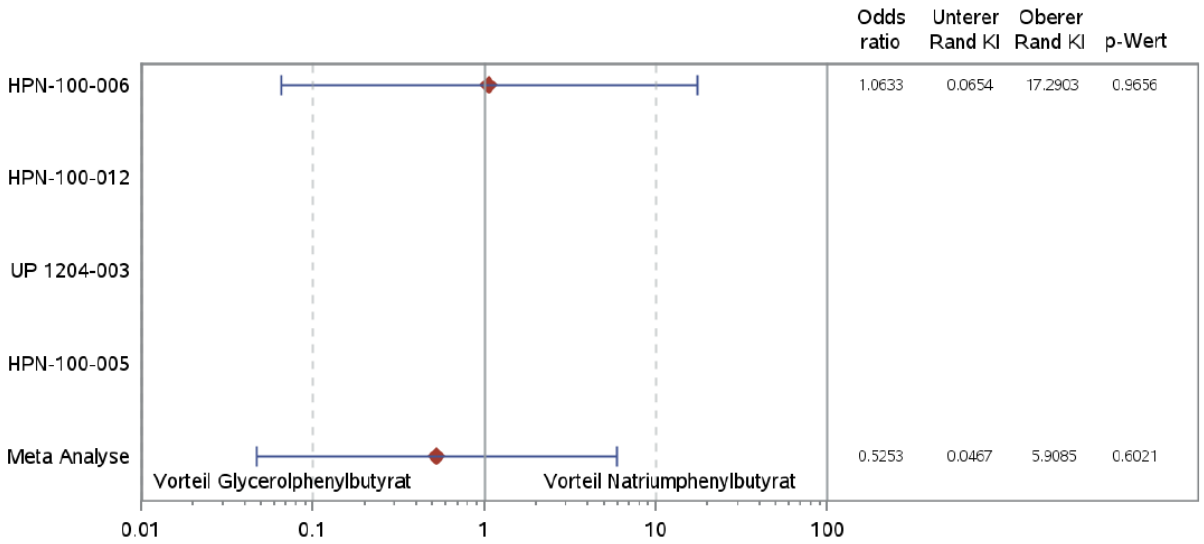

Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

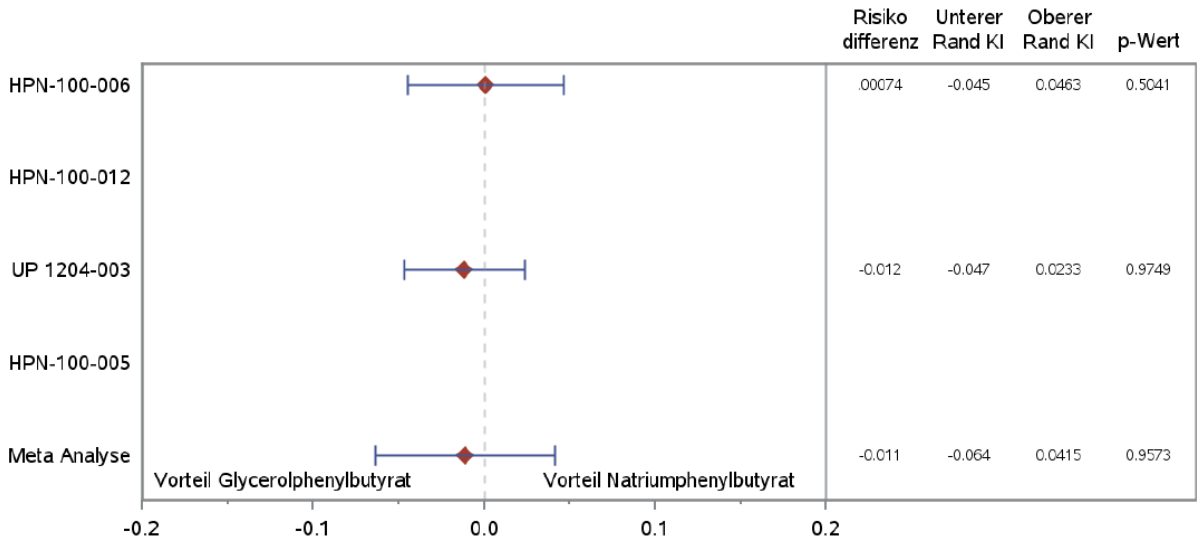

Abbildung 37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

In den gepoolten Daten der vier Kurzzeitstudien traten lediglich bei 1,3 % (1/80) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und bei 2,4 % (2/85) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Alle Effektschätzer zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RR: p = 0,6026; OR: p = 0,6021; ARR: p = 0,9573).

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen auftrat. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
UP-1204-003	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen auftrat. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-005	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen auftrat. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-012	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen auftrat. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die jegliche Menge der Studienmedikation erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 44 Glycerolphenylbutyrat; N = 45 Natriumphenylbutyrat) unterschied sich von der ITT-Population (N = 45 Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat) nur um einen Patienten im Glycerolphenylbutyrat-Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotential wird daher für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UP-1204-003	nein	ja	ja	ja
HPN-100-005	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Kurzzeit-/*Switch-over*-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) handelt es sich um Studien im *open-label*-Design, wodurch der Endpunkterheber jeweils nicht verblindet war und Kenntnis von der Studienmedikation hatte. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
HPN-100-006	44	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b.	n. b.	-0,022 [-0,088; 0,043] p = 0,9908

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz (Kurzzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Intervention**		**Komparator**		**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**	**Intervention vs. Komparator**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
UP-1204-003	10	0 (0,0)	14	1 (7,1)	n. b.	n. b.	-0,071 [-0,292; 0,149] p = 0,8356
HPN-100-005	11	0 (0,0)	11	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
HPN-100-006	*44*	*0 (0,0)*	*45*	*1 (2,2)*	*n. b.*	*n. b.*	*-0,022 [-0,088; 0,043] p = 0,9908*
HPN-100-012	15	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse					n. b.	n. b.	-0,024 [-0,068; 0,021] p = 0,4882

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Studie HPN-100-006

In Studie HPN-100-006 brach ein Patient (2,2 % [1/45]) unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die Absolute Risikoreduktion beträgt -0,022 (95 %-KI [-0,088; 0,043]) zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (p = 0,9908; Tabelle 4-88).

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

In den ergänzenden Untersuchungen zeigte sich in der Studie UP-1204-003 ein weiterer Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse im Natriumphenylbutyrat-Arm (7,1 % [1/14]).

Insgesamt brachen im Glycerolphenylbutyrat-Arm 0,0 % (0/80) der Patienten im Vergleich zu 2,4 % (2/85) der Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Das Ergebnis zeigt mit einer ARR von -0,024 eine Tendenz zugunsten von Glycerolphenylbutyrat, jedoch ist dieses nicht signifikant (95 %-KI [-0,068; 0,021], p = 0,4882; Tabelle 4-89).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

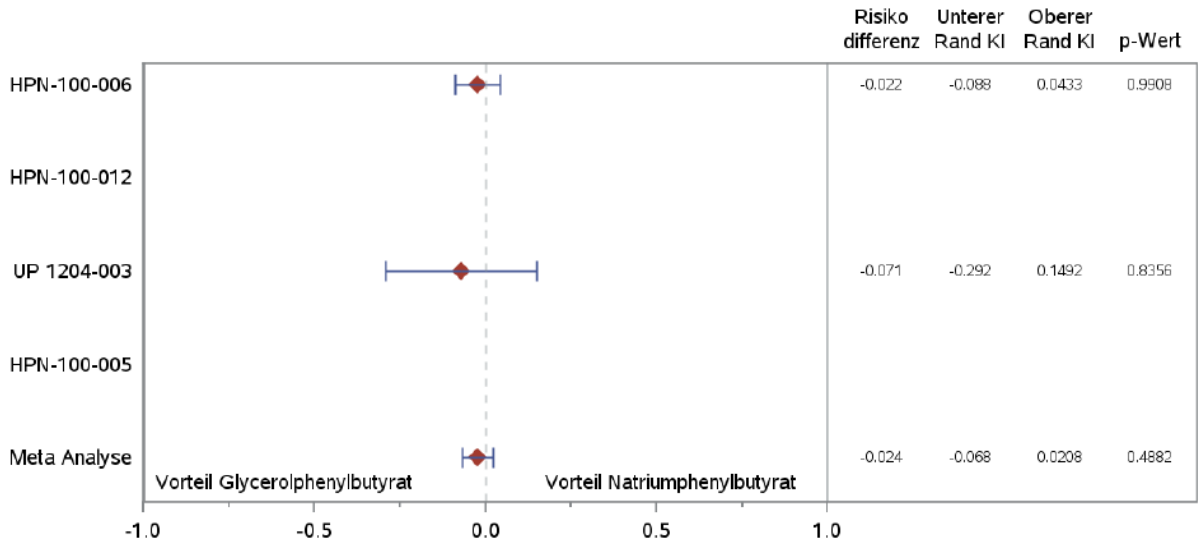

Abbildung 38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Eine Meta-Analyse der über alle vier Kurzzeitstudien gepoolten Daten zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (ARR: p = 0,4882).

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Symptomatik“ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik“

Studie	Operationalisierung
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.
HPN-100-005SE	Die Auswertung des Symptomprofils erfolgte in Monat 0, Woche 1 und Monat 3 durch Befragung des Patienten nach 12 aus der Behandlung resultierenden spezifischen Symptomen (Verminderter Appetit, vermehrter Appetit, Phenylacetat Körpergeruch, brennendes Gefühl im Mund, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Menstruationsbeschwerden (nur Frauen), Schwindel, Fatigue). Die Patienten wurden für jedes Symptom nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit des Symptoms befragt und bei Vorhandensein zudem nach der Häufigkeit (jedes Mal nach Einnahme der Studienmedikation, die meiste Zeit nach der Einnahme der Studienmedikation, gelegentlich nach Einnahme der Studienmedikation, selten nach Einnahme der Studienmedikation oder nie nach Einnahme der Studienmedikation). Der Endpunkt „Symtpomatik“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-007	Die Auswertung des Symptomprofils erfolgte in Monat 0 und Monat 3 (sowie Woche 1, falls anwendbar) durch Befragung des Patienten nach 12 aus der Behandlung resultierenden spezifischen Symptomen (Verminderter Appetit, vermehrter Appetit, Phenylacetat Körpergeruch, brennendes Gefühl im Mund, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Menstruationsbeschwerden (nur Frauen), Schwindel, Fatigue). Die Patienten wurden für jedes Symptom nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit des Symptoms befragt und bei Vorhandensein zudem nach der Häufigkeit (jedes Mal nach Einnahme der Studienmedikation, die meiste Zeit nach der Einnahme der Studienmedikation, gelegentlich nach Einnahme der Studienmedikation, selten nach Einnahme der Studienmedikation oder nie nach Einnahme der Studienmedikation). Der Endpunkt „Symtpomatik“ wurde für die *Safety*-Population ausgewertet.
HPN-100-012SE	Die Auswertung des Symptomprofils erfolgte in Monat 0, 3, 6, 9 und 12 durch Befragung des Patienten nach aus der Behandlung resultierenden spezifischen Symptomen (Körpergeruch, wiederkehrende abdominale Schmerzen, wiederkehrendes Erbrechen, Proteinintoleranz, Sodbrennen, Reizbarkeit/Agitation/übermäßiges Weinen, episodische Lethargie/Schläfrigkeit, wiederkehrende Übelkeit, Erbrechen nach Einnahme von HPN-100, chronische/wiederkehrende Kopfschmerzen, Verweigerung der Einnahme aufgrund des Geschmacks/Geruchs von HPN-100, brennendes Gefühl im Mund, Gedeihstörung nach Einschätzung des Arztes.). Der Endpunkt „Symtpomatik“ wurde für die Safety-Population ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HPN-100-006	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Symptomatik“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HPN-100-005SE	nein	ja	ja	ja
HPN-100-007	nein	ja	ja	ja
HPN-100-012SE	nein	ja	ja	ja

Bei allen drei Langzeituntersuchungen (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) handelt es sich um einarmige Studien, die einen Vergleich zwischen dem Studienende in Monat 12 der jeweiligen Studie und der medizinischen Vorgeschichte (12 Monate vor Studienbeginn) herstellen. Der Endpunkterheber war jeweils nicht verblindet und hatte somit Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation. In den Studien wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus den jeweiligen Studienberichten ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert**
Symptomatik						
HPN-100-006	Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.					

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Ergänzend die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

In den drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012SE) wurde der Einfluss der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat auf 12 aus der Behandlung des Harnstoffzyklusdefektes resultierenden Symptome untersucht. Hierzu wurden die Patienten in den Studien jeweils nach dem Auftreten der Symptome befragt oder es erfolgte eine Beurteilung durch die Betreuer, wenn diese die zuverlässigeren Informanten waren.

Zu Studienbeginn:

Hat der Patient (oder der Betreuer) eines der folgenden Symptome feststellen können, seitdem die Behandlung mit Natriumphenylbutyrat für den Harnstoffzyklusdefekt begonnen wurde und von denen angenommen werden kann, dass sie durch Natriumphenylbutyrat verursacht wurden?

Verminderter Appetit, vermehrter Appetit, Phenylacetat Körpergeruch, brennendes Gefühl im Mund, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Menstruationsbeschwerden (nur Frauen), Schwindel, Fatigue

In Monat 3:

Hat der Patient (oder der Betreuer) eines der folgenden Symptome feststellen können, seitdem die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat für den Harnstoffzyklusdefekt begonnen wurde und von denen angenommen werden kann, dass sie durch Natriumphenylbutyrat verursacht wurden?

Verminderter Appetit, vermehrter Appetit, Phenylacetat Körpergeruch, brennendes Gefühl im Mund, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Menstruationsbeschwerden (nur Frauen), Schwindel, Fatigue

Abweichend wurden in Studie HPN-100-012SE folgende Symptome abgefragt:

Körpergeruch, wiederkehrende abdominale Schmerzen, wiederkehrendes Erbrechen, Proteinintoleranz, Sodbrennen, Reizbarkeit/Agitation/übermäßiges Weinen, episodische Lethargie/Schläfrigkeit, wiederkehrende Übelkeit, Erbrechen nach Einnahme von HPN-100, chronische/wiederkehrende Kopfschmerzen, Verweigerung der Einnahme aufgrund des Geschmacks/Geruchs von HPN-100, brennendes Gefühl im Mund, Gedeihstörung nach Einschätzung des Arztes.

Die Befragung der Patienten fand in den Studien zu folgenden Zeitpunkten statt (Tabelle 4-94):

Tabelle 4-94: Zeitpunkte zur Bestimmung der Symptomatik der Erkrankung, welche im Zusammenhang mit der Behandlung steht

Studie	**Monat**				
	0	**3**	**6**	**9**	**12**
HPN-100-005SE	x	x			
HPN-100-007	x	x			
HPN-100-012SE	x	x	x	x	x

Da lediglich in Studie HPN-100-012SE Daten über Monat 3 hinaus erhoben wurden, wurde in den Auswertungen zur Vergleichbarkeit der Daten der Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 3 betrachtet.

Die Befragung der Patienten an Visite 1 zu Monat 0 (Studienbeginn) lieferte für alle neu eingeschlossenen Patienten die Häufigkeit der aufgetretenen Symptome unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat. Die Patienten, die bereits an einer der vorangegangenen Kurzzeitstudie teilgenommen haben, waren an Visite 1 der Langzeitstudie bereits auf Glycerolphenylbutyrat eingestellt. Daher wurden zum Vergleich zwischen Studienbeginn (Natriumphenylbutyrat) und Monat 3 (Glycerolphenylbutyrat) die Symptome zu Studienbeginn der Kurzzeitstudie herangezogen.

Neben der Auswertung der *Anzahl der Symptome* unter beiden Behandlungen werden im Folgenden auch noch einzelne individuelle Symptome dargestellt. Patientenrelevanz besitzen alle erhobenen Symptome, jedoch wurden nur sieben der zwölf Symptome in allen drei Langzeitstudien erhoben und abgefragt. Folglich werden die Symptome Phenylacetat-Körpergeruch, abdominale Schmerzen, Übelkeit, brennendes Gefühl im Mund, Erbrechen, Sodbrennen und Kopfschmerz im vorliegenden Dossier präsentiert.

Die *Anzahl der Patienten mit einem Symptom* unter Natriumphenylbutyrat sind aus den Studienberichten der Langzeitstudien nicht direkt ersichtlich/entnehmbar. Dies liegt daran, dass die Patienten in den Langzeitstudien zu Monat 0 bereits auf Glycerolphenylbutyrat eingestellt waren und großteils diese Symptome nicht mehr aufwiesen. Je nach Studienbericht werden die Symptome unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat für die Patienten der vorangegangenen Kurzzeitstudie nicht im Studienbericht der Langzeitstudie berichtet.

Da gemäß Studienplan die Symptomatik nur für die neu eingeschlossenen Patienten in den Langzeitstudien unter Natriumphenylbutyrat erfasst wurde, war eine Selektion der Ereignisse über die Patientenlisten der Kurz- bzw. Langzeitstudien notwendig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient						
HPN-100-005SE	17	0,88 (1,166)	17	2,35 (3,605)	-1,47 [-3,148; 0,207]	p = 0,1484
HPN-100-007	57	0,91 (1,443)	60	2,52 (3,100)	-1,60 [-2,403; -0,790]	p < 0,0001
HPN-100-012SE	23	1,61 (1,901)	23	2,61 (2,231)	-1,00 [-1,597; -0,403]	p = 0,0005
Meta-Analyse					-1,43 [-1,991; -0,875]	p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In Monat 3 traten unter Glycerolphenylbutyrat in allen Studien insgesamt weniger Symptome auf, die aus der Behandlung resultieren, als unter der Therapie mit Natriumphenylbutyrat. In den Studien HPN-100-007 (MD = -1,60 (95 %-KI [-2,403; -0,790]), p < 0,0001) und HPN-100-012SE (MD = -1,00 (95 %-KI [-1,597; -0,403]), p = 0,0005) war der Unterschied zwischen den Behandlungen statistisch signifikant.

Auf Ebene der aggregierten Daten traten unter Glycerolphenylbutyrat im Durchschnitt 1,07 Symptome pro Patient in Monat 3 auf. Zu Studienbeginn unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat waren es im Durchschnitt 2,51 Symptome pro Patient. Die Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer Mittelwertdifferenz von -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]) und einem p-Wert von p < 0,0001.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/ Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Phenylacetat-Körpergeruch / Körpergeruch						
HPN-100-005SE	17	6 (35,3)	17	9 (52,9)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2500	-0,176 [-0,358; 0,005] p = 0,0563
HPN-100-007	57	4 (7,0)	60	13 (21,7)	0,250 [0,071; 0,886] p = 0,0352	-0,146 [-0,269; -0,024] p = 0,0193
HPN-100-012SE	23	7 (30,4)	23	10 (43,5)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2500	-0,130 [-0,268; 0,007] p = 0,0633
Meta-Analyse					0,167 [0,049; 0,566] p = 0,0015	-0,145 [-0,231; -0,059] p = 0,0010

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen						
HPN-100-005SE	17	1 (5,9)	17	3 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,5000	-0,118 [-0,271; 0,036] p = 0,1322
HPN-100-007	57	4 (7,0)	60	19 (31,7)	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,001	-0,246 [-0,356; -0,137] p < 0,001
HPN-100-012SE	17	4 (23,5)	17	7 (41,2)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2500	-0,176 [-0,385; 0,005] p = 0,0563
Meta-Analyse					n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,001	-0,210 [-0,292; -0,127] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Übelkeit						
HPN-100-005SE	17	0 (0,0)	17	3 (17,6)	n. b.	n. b.
HPN-100-007	57	6 (10,5)	60	18 (30,0)	0,231 [0,066; 0,810] p = 0,0213	-0,195 [-0,324; -0,065] p = 0,0033
HPN-100-012SE	13	0 (0,0)	13	2 (15,4)	n. b.	n. b.
Meta-Analyse					0,167 [0,049; 0,566] p = 0,0015	-0,187 [-0,284; -0,089] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund						
HPN-100-005SE	17	0 (0,0)	17	3 (17,6)	n. b.	n. b.
HPN-100-007	57	3 (5,3)	60	18 (30,0)	0,176 [0,052; 0,602] p = 0,0026	-0,247 [-0,385; -0,110] p < 0,001
HPN-100-012SE	14	0 (0,0)	14	1 (7,1)	n. b.	n. b.
Meta-Analyse					0,143 [0,043; 0,479] p < 0,001	-0,208 [-0,307; -0,108] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Erbrechen						
HPN-100-005SE	17	0 (0,0)	17	3 (17,6)	n. b.	n. b.
HPN-100-007	57	4 (7,0)	60	11 (18,3)	0,143 [0,018; 1,161] p = 0,0703	-0,113 [-0,207; -0,019] p = 0,0182
HPN-100-012SE	23	7 (30,4)	23	10 (43,5)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2500	-0,130 [-0,268; 0,007] p = 0,0633
Meta-Analyse					0,077 [0,010; 0,588] p = 0,0018	-0,127 [-0,198; -0,055] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Sodbrennen						
HPN-100-005SE	17	1 (5,9)	17	3 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,5000	-0,118 [-0,271; 0,036] p = 0,1322
HPN-100-007	57	4 (7,0)	60	12 (20,0)	0,222 [0,048; 1,028] p = 0,0654	-0,130 [-0,239; -0,021] p = 0,0196
HPN-100-012SE	11	2 (18,2)	11	3 (27,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,091 [-0,261; 0,079] p = 0,2943
Meta-Analyse					0,167 [0,037; 0,745] p = 0,0129	-0,122 [-0,205; -0,040] p = 0,0037

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz (Langzeitstudien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Kopfschmerzen						
HPN-100-005SE	17	1 (5,9)	17	2 (11,8)	0,500 [0,045; 5,514] p = 1,0000	-0,059 [-0,257; 0,139] p = 0,5598
HPN-100-007	57	5 (8,8)	60	8 (13,3)	0,400 [0,078; 2,062] p = 0,4531	-0,046 [-0,133; 0,042] p = 0,3060
HPN-100-012SE	10	1 (10,0)	10	2 (20,0)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,100 [-0,286; 0,086] p = 0,2918
Meta-Analyse					0,375 [0,099; 1,414] p = 0,2266	-0,055 [-0,129; 0,020] p = 0,1523

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In allen Studien traten in Monat 3 unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat weniger Symptome auf, die aus der Behandlung resultierten, als zu Studienbeginn unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat (Tabelle 4-96 bis Tabelle 4-102). Auf Studienebene ergab sich für die Studie HPN-100-007 für die Symptome „Phenylacetat-Körpergeruch/Körpergeruch“ (OR: p = 0,0352; ARR: p = 0,0193), „abdominale Schmerzen“ (OR: p < 0,001 ; ARR: p < 0,001), „Übelkeit“ (OR: p = 0,0213; ARR: p = 0,0033) und „brennendes Gefühl im Mund“ (OR: p = 0,0026; ARR: p < 0,001) für beide Effektschätzer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Für die Symptome „Erbrechen“ (OR: p = 0,0703; ARR: p = 0,0182) und „Sodbrennen“ (OR: p = 0,0654; ARR: p = 0,0196) zeigte sich lediglich die ARR als statistisch signifikant.

Auf Basis der aggregierten Daten zeigte sich mit Ausnahme des Symptoms „Kopfschmerzen“ (OR: p = 0,2266; ARR: p = 0,1523) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat in Monat 3.

Unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat litten drei Monate nach der Behandlung 32,0 % der Patienten (32/100) im Vergleich zu 17,5 % der Patienten (17/97) mit Glycerolphenylbutyrat an einem Phenylacetat-Körpergeruch. Der Unterschied war mit einer *Odds Ratio* von OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]) und einem p-Wert von p = 0,0015 sowie einer Absoluten Risikoreduktion von ARR = -0,145 (95 %-KI [-0,231; -0,059]), p = 0,0010) statistisch signifikant zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Insgesamt traten bei 9,9 % (9/91) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und bei 30,9 % (29/94) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe abdominale Schmerzen auf. Die Effektschätzer OR und ARR ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.), p < 0,001; ARR = -0,210 (95 %-KI [-0,292; -0,127], p < 0,001).

Im Rahmen der Erhebungen litten insgesamt 6,9 % (6/87) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und 25,6 % (23/90) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe an Übelkeit. Das Risiko, an einer Übelkeit zu erkranken, war für die Patienten der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe signifikant geringer (OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015). Das Ergebnis konnte anhand der ARR bestätigt werden (ARR = -0,187 (95 %-KI [-0,284; -0,089]), p < 0,001).

Ein brennendes Gefühl im Mund trat in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe bei 3,4 % (3/88) der Patienten versus 24,2 % (22/91) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe auf. Das Risiko für das Auftreten eines brennenden Gefühls im Mund war unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat signifikant niedriger (OR = 0,143 (95 %-KI [0,043; 0,479]), p < 0,001). Das Ergebnis konnte anhand der ARR bestätigt werden (ARR = -0,208 (95 %-KI [-0,307; -0,108]), p < 0,001).

In der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe litten 11,3 % (11/97) der Patienten an Erbrechen, wohingegen ein Erbrechen bei 24,0 % (24/100) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe beobachtet werden konnte. Eine Erbrechen war für Patienten unter

Glycerolphenylbutyrat signifikant geringer als für Patienten der Natriumphenylbutyrat-Gruppe (OR = 0,077 (95 %-KI [0,010; 0,588]), p = 0,0018; ARR = -0,127 (95 %-KI [-0,198; -0,055]), p < 0,001).

Die Auswertungen der Daten zum Symptom „Sodbrennen“ zeigten ein um circa 12,2 % niedrigeres Risiko der Glycerolphenylbutyrat-Patienten (8,2 % [7/85]) im Vergleich zu den Natriumphenylbutyrat-Patienten (20,5 % [18/88]) (ARR = -0,122 (95 %-KI [-0,205; -0,040]), p = 0,0037). Das *Odds Ratio* (OR = 0,167 (95 %-KI [0,037; 0,745]), p = 0,0129) bestätigte dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

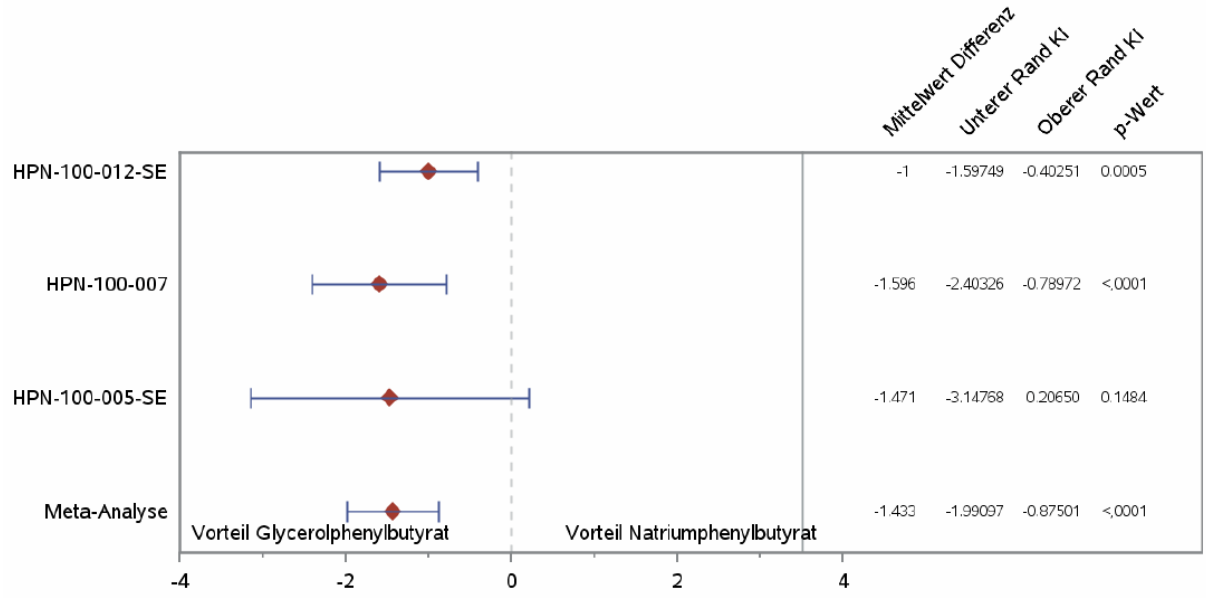

Abbildung 39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

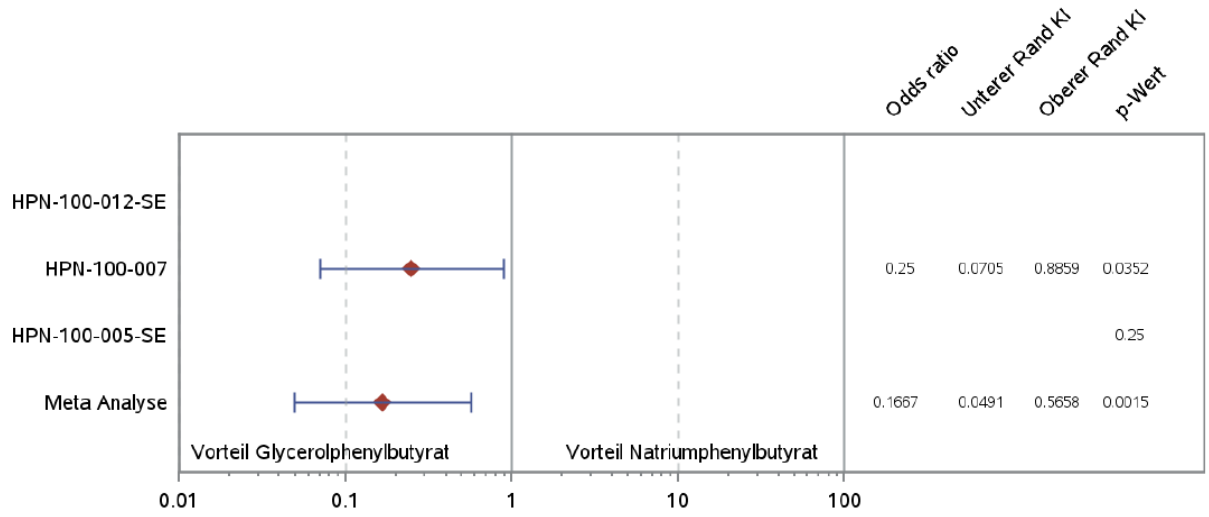

Abbildung 40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

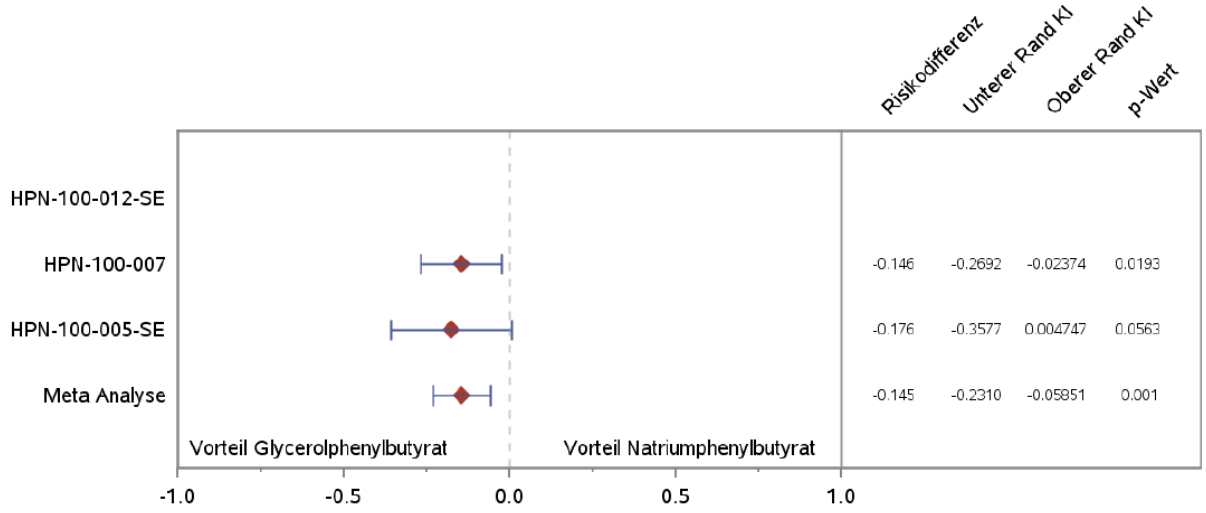

Abbildung 41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

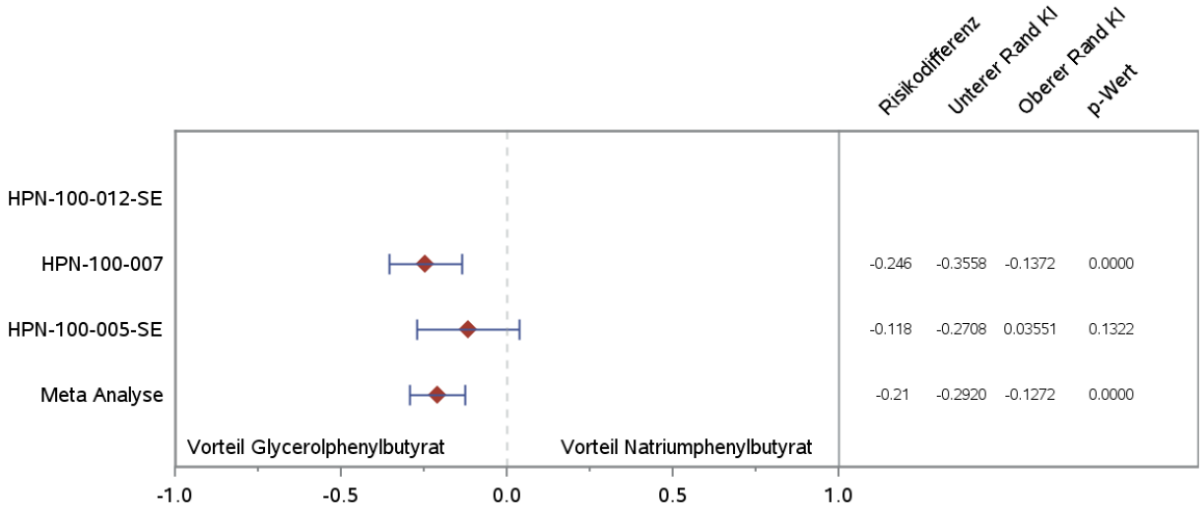

Abbildung 42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

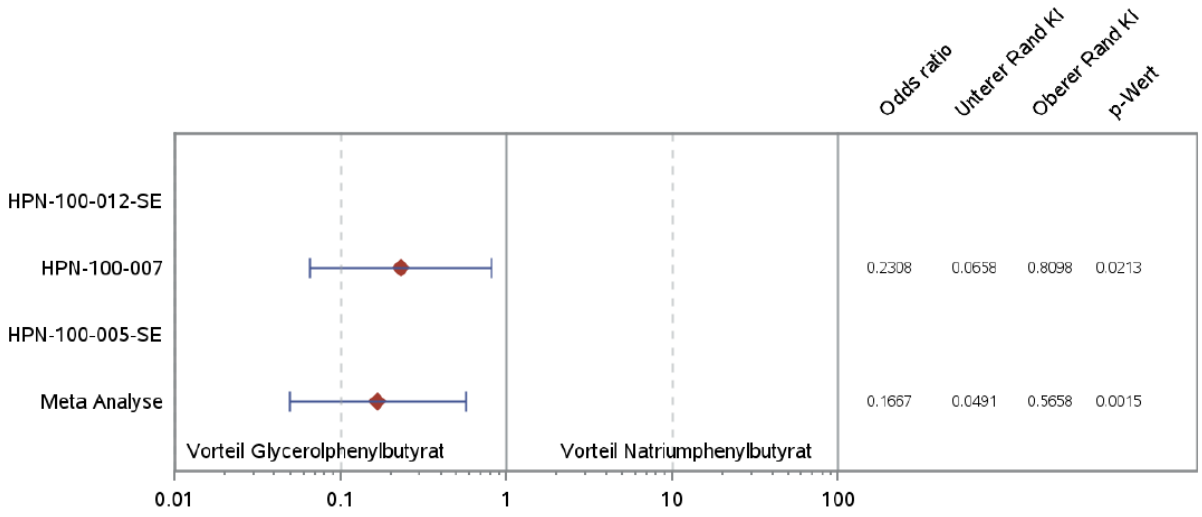

Abbildung 43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

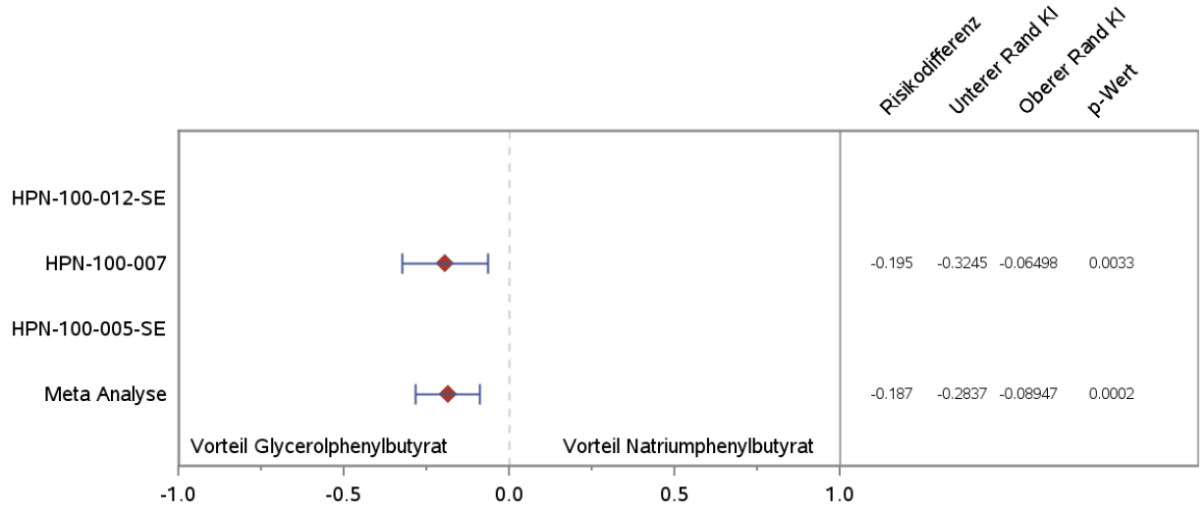

Abbildung 44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

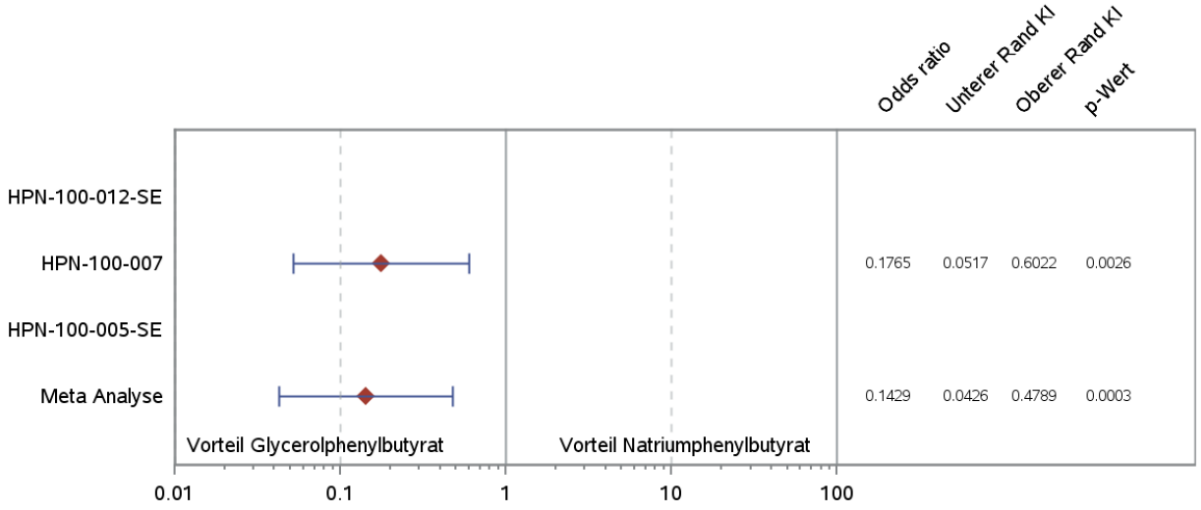

Abbildung 45: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

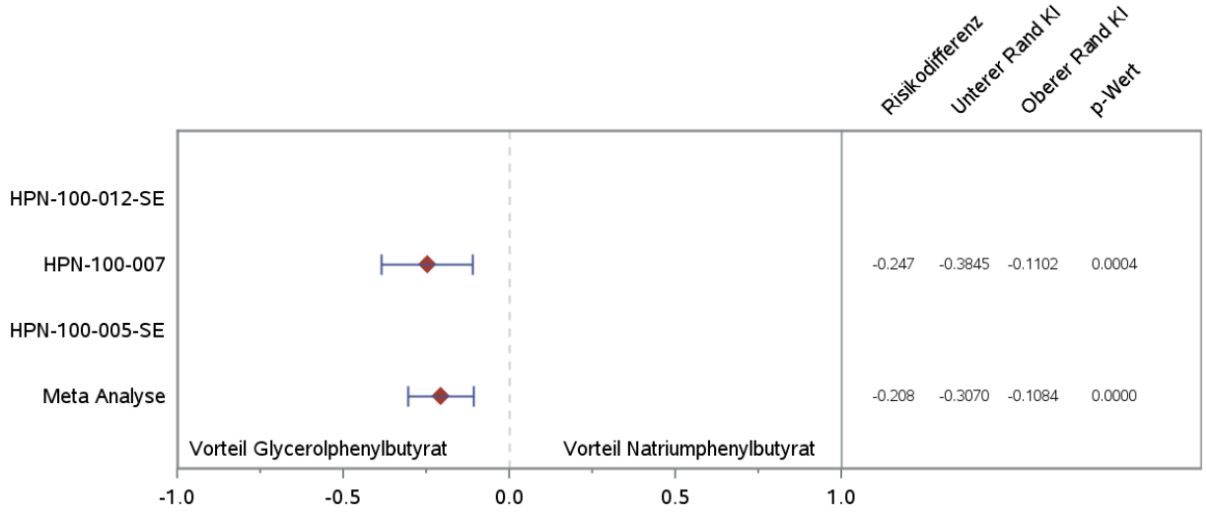

Abbildung 46: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

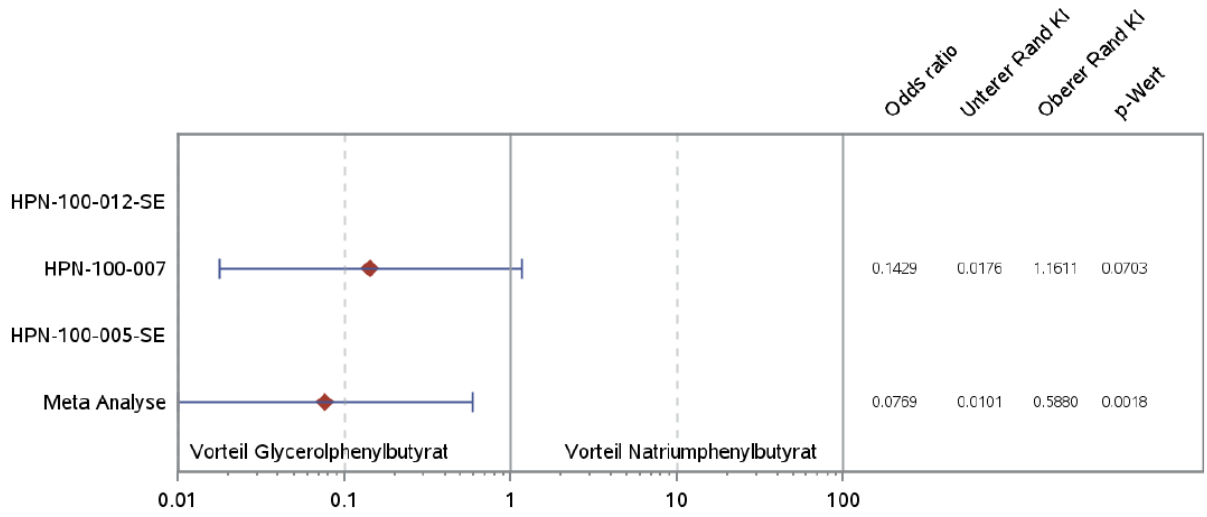

Abbildung 47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

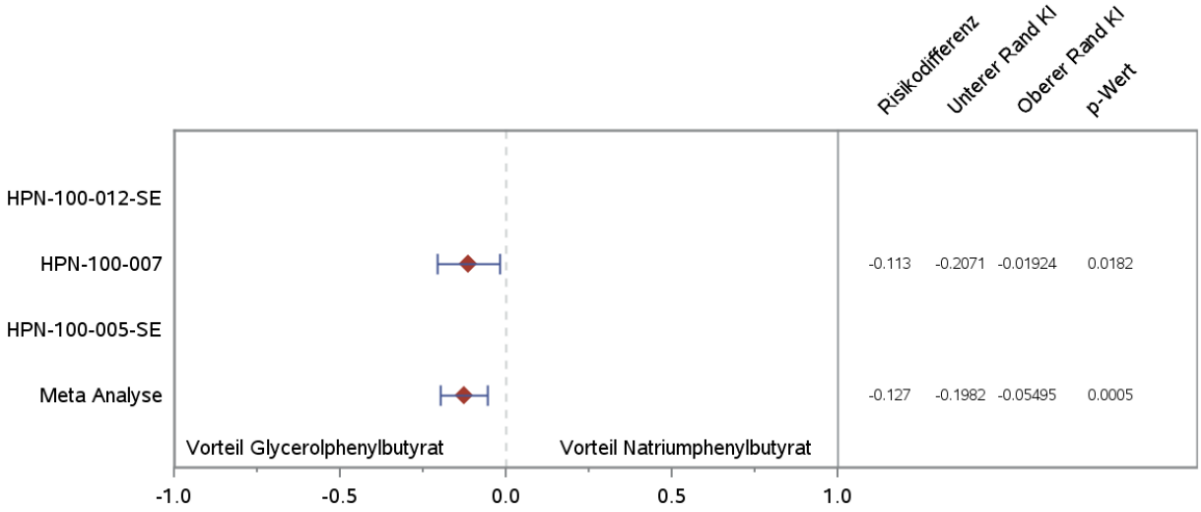

Abbildung 48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

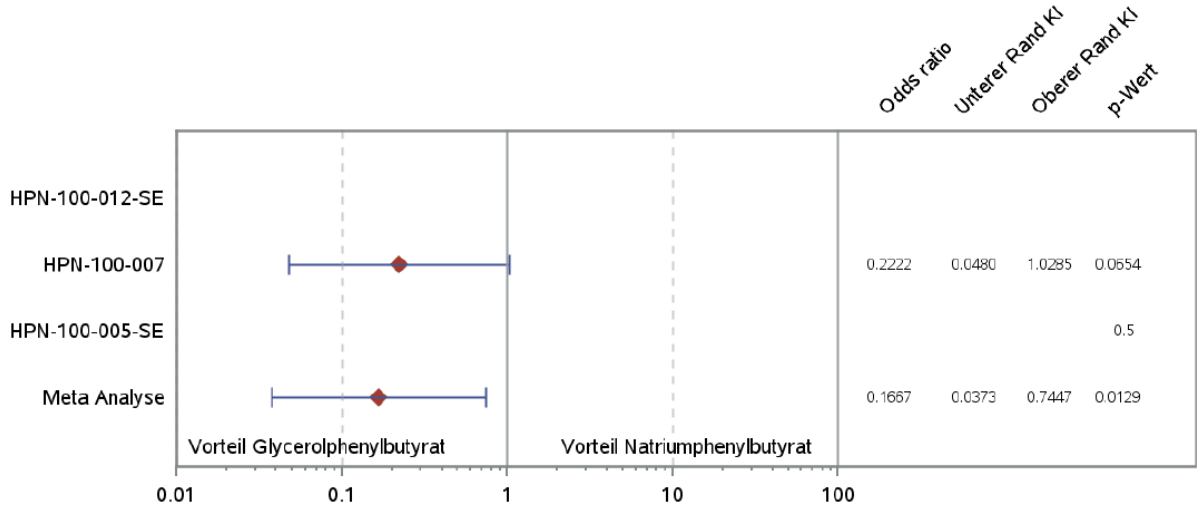

Abbildung 49: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

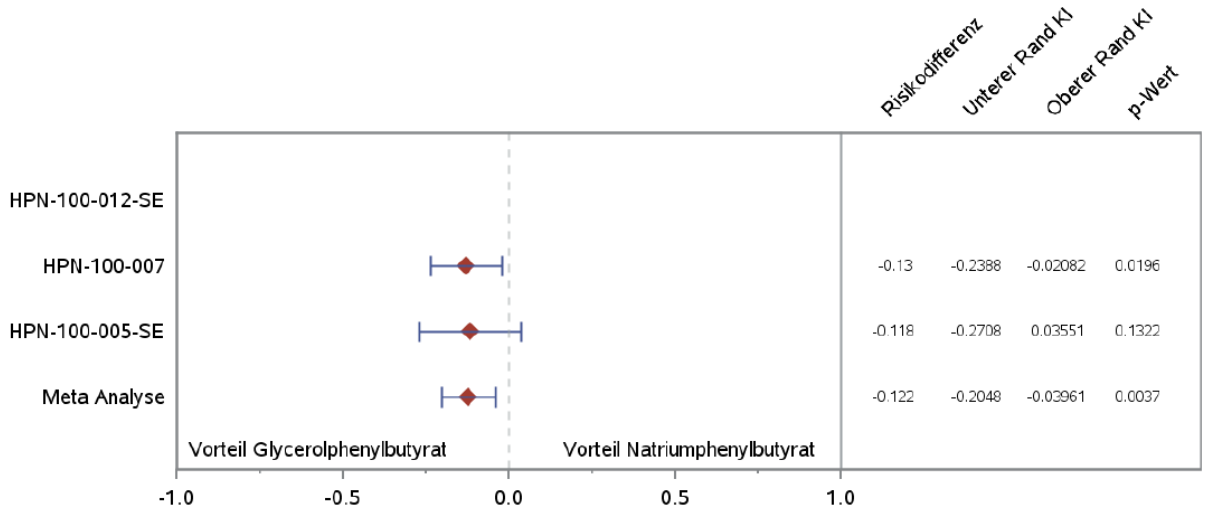

Abbildung 50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

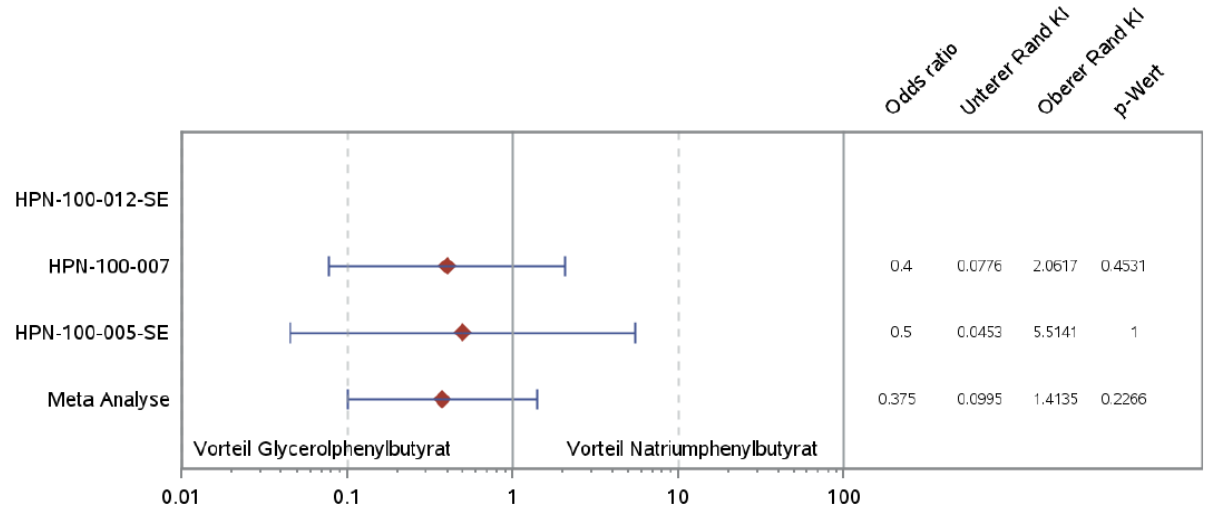

Abbildung 51: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

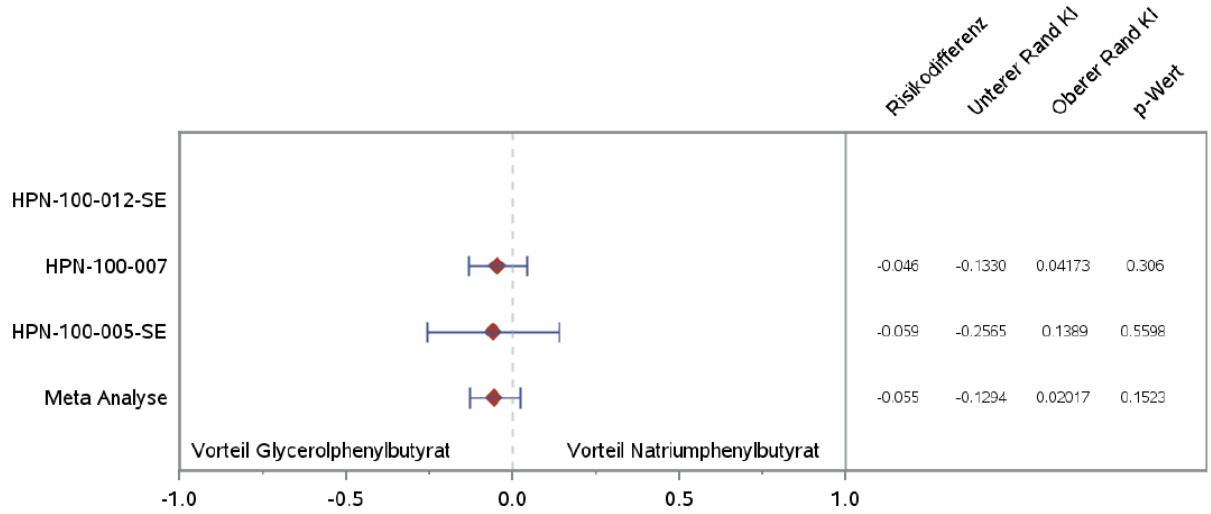

Abbildung 52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Eine Meta-Analyse der über alle drei Langzeitstudien gepoolten Daten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat hinsichtlich der überwiegenden Symptome, die aus der Behandlung resultieren, sowie der generellen Anzahl an Symptomen pro Patient (MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]), p < 0,0001). Verglichen wurden dabei der Studienbeginn (Natriumphenylbutyrat) und Monat 3 unter Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Die Symptome „Phenylacetat-Köpergeruch/Körpergeruch“ (OR: p = 0,0015; ARR: p = 0,0010), „abdominale Schmerzen“ (OR: p < 0,001; ARR: p < 0,001), „Übelkeit“ (OR: p = 0,0015; ARR: p < 0,001), „brennendes Gefühl im Mund“ (OR: p < 0,001; ARR: p < 0,001), „Erbrechen“ (OR: p = 0,0018; ARR: p < 0,001) und „Sodbrennen“ (OR: p = 0,0129; ARR: p = 0,0037) traten signifikant geringer unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat auf.

In den vorhandenen Registerdaten (E-IMD) bzw. durchgeführten Beobachtungsstudien mit Harnstoffzyklusdefekt-Patienten aus Europa (einschließlich Deutschland) zeigen sich im Vergleich zu den Patienten aus den Glycerolphenylbutyrat-Studien hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Symptomatik“ insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

A priori wurde die Effektmodifikation „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes“ (≤ 2 Jahre vs. >2 Jahre) hinsichtlich ihres Einflusses auf verschiedene Endpunkte untersucht. Sie sind vollständig in Abschnitt 4.2.5.5 aufgelistet und werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2 präsentiert.

Alle Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte wurden a posteriori anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die Subgruppen Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*]).

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten Kriterien.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalysen für die randomisierte kontrollierte Studie HPN-100-006 sowie der a posteriori definierten Subgruppenanalysen für die jeweiligen Meta-Analysen tabellarisch dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.13.

4.3.1.3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.2.1.6 Analysis of Blood Ammonia 24-Hour AUC ($NH3_{24\text{-hour AUC}}$) by Treatment
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

$NH3_{24\text{-hour AUC}}$ [(µmol/L)*hours] Statistic	Planned Study Treatment HPN-100 (N=10)	NaPBA (N=10)	Difference Between HPN-100 and NaPBA
Log-Transformed Scale			
n	10	10	10
Mean	6.38	6.63	-0.25
Standard Deviation	0.655	0.544	0.354
Median	6.21	6.61	-0.19
Min, Max	5.6, 7.7	5.9, 7.8	-0.8, 0.2
Least Squares Means [1]	6.35	6.60	-0.25
90% Confidence Interval [1]			(-0.479, -0.029)
95% Confidence Interval [1]			(-0.533, 0.025)
Original Scale			
n	10	10	10
Mean	732.84	878.91	-146.07
Standard Deviation	604.127	586.409	205.851
Median	500.17	743.07	-116.23
Min, Max	269.4, 2255.8	360.5, 2371.2	-496.8, 189.3
Ratio of Geometric Means [2]			0.78
p-value [3]			0.052
p-value [4]			0.049
90% Confidence Interval [2]			(0.620, 0.972)
95% Confidence Interval [2]			(0.587, 1.026)

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“

Table 14.2.1.7 Analysis of Blood Ammonia 24-Hour AUC ($NH3_{24\text{-hour AUC}}$) by Treatment
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

$NH3_{24\text{-hour AUC}}$ [(µmol/L)*hours] Statistic	Planned Study Treatment HPN-100 (N=35)	NaPBA (N=35)	Difference Between HPN-100 and NaPBA
Log-Transformed Scale			
n	34	34	34
Mean	6.58	6.63	-0.05
Standard Deviation	0.666	0.704	0.437
Median	6.59	6.45	0.02
Min, Max	5.3, 8.1	5.7, 8.4	-1.0, 0.8
Least Squares Means [1]	6.59	6.64	-0.05
90% Confidence Interval [1]			(-0.180, 0.074)
95% Confidence Interval [1]			(-0.206, 0.100)
Original Scale			
n	34	34	34
Mean	904.97	1005.37	-100.40
Standard Deviation	679.731	937.137	651.698
Median	726.94	630.70	5.47
Min, Max	206.0, 3351.1	301.9, 4665.9	-2952.9, 1006.6
Ratio of Geometric Means [2]			0.95
p-value [3]			0.376
p-value [4]			0.821
90% Confidence Interval [2]			(0.835, 1.077)
95% Confidence Interval [2]			(0.814, 1.105)

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.2.3.9 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Treatment and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Baseline [3]	--	10	28.84	19.596	26.41	6.3	70.0		
HPN-100 Visit	Pre-dose	10	24.34	20.469	18.35	7.0	74.9		
	2-hour post-dose	9	39.50	42.642	17.50	6.3	137.0		
	4-hour post-dose	9	38.12	36.371	21.26	9.1	118.0		
	8-hour post-dose	10	31.20	21.684	25.04	6.3	77.0		
	12-hour post-dose	10	31.99	33.861	18.34	5.4	116.0		
	16-hour post-dose	10	29.16	23.443	21.28	13.3	92.0		
	20-hour post-dose	10	25.70	22.109	18.55	8.4	81.0		
	24-hour post-dose	10	23.13	18.538	15.90	5.4	57.0		
	Daily Average	10	29.83	23.952	20.15	10.2	88.5		
	Cmax	10	51.62	36.921	37.87	18.8	137.0		
NaPBA Visit	Pre-dose	10	35.05	21.645	29.15	12.1	78.2		
	2-hour post-dose	9	31.04	19.213	23.00	12.1	67.0		
	4-hour post-dose	10	35.63	18.022	29.66	9.8	63.0		
	8-hour post-dose	9	38.20	43.346	21.70	13.5	151.0		
	12-hour post-dose	10	44.10	50.047	26.24	12.1	180.0		
	16-hour post-dose	10	33.28	20.647	31.15	9.8	71.0		
	20-hour post-dose	10	32.51	16.239	29.55	16.2	67.0		
	24-hour post-dose	10	35.11	15.592	32.79	17.5	71.0		
	Daily Average	10	35.74	21.822	30.55	14.6	89.4		
	Cmax	10	60.23	45.269	46.55	20.2	180.0		

Table 14.2.3.9 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Treatment and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Difference Between HPN-100 and NaPBA	Pre-dose	10	-10.71	22.964	-11.28	-38.7	43.4	0.174	0.129
	2-hour post-dose	8	11.60	29.289	4.18	-12.7	80.0	0.299	0.383
	4-hour post-dose	9	2.31	24.578	0.70	-35.7	57.0	0.785	>0.999
	8-hour post-dose	9	-8.25	29.627	-5.60	-74.0	30.1	0.428	0.359
	12-hour post-dose	10	-12.10	23.845	-3.70	-64.0	9.8	0.143	0.203
	16-hour post-dose	10	-4.12	15.458	-3.26	-30.2	21.0	0.421	0.557
	20-hour post-dose	10	-6.81	10.633	-10.51	-22.0	14.0	0.073	0.131
	24-hour post-dose	10	-11.99	14.862	-10.85	-39.9	11.2	0.031	0.027
	Daily Average	10	-5.90	8.043	-6.03	-18.3	6.3	0.045	0.049
	Cmax	10	-8.61	23.107	-8.60	-43.0	43.4	0.269	0.160

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Behandlung

Table 14.2.3.10 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Treatment and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Baseline [3]	--	35	30.59	30.136	21.00	6.3	135.3		
HPN-100 Visit	Pre-dose	34	27.76	17.972	23.45	4.9	72.0		
	2-hour post-dose	34	39.62	27.176	35.50	8.4	107.1		
	4-hour post-dose	34	47.46	42.689	35.79	12.1	233.3		
	8-hour post-dose	33	45.60	37.869	31.50	9.3	140.0		
	12-hour post-dose	32	36.25	26.661	26.60	7.7	127.0		
	16-hour post-dose	31	37.95	48.463	25.58	7.1	245.0		
	20-hour post-dose	34	28.03	29.188	16.63	4.9	157.5		
	24-hour post-dose	33	27.33	18.743	20.19	4.9	71.7		
	Daily Average	34	36.14	25.680	29.81	8.1	123.7		
	Cmax	34	63.68	48.755	53.12	12.1	245.0		
NaPBA Visit	Pre-dose	34	30.45	22.972	22.94	6.3	101.7		
	2-hour post-dose	33	31.13	22.094	27.00	6.0	92.0		
	4-hour post-dose	34	41.29	31.284	34.33	10.5	159.7		
	8-hour post-dose	33	48.29	52.773	34.00	11.7	282.1		
	12-hour post-dose	33	42.52	46.199	26.08	8.4	201.3		
	16-hour post-dose	32	48.62	60.776	29.67	7.0	292.8		
	20-hour post-dose	34	39.53	57.154	18.20	7.0	303.3		
	24-hour post-dose	34	32.55	32.375	20.65	7.0	178.2		
	Daily Average	34	39.19	34.397	27.64	12.3	169.7		
	Cmax	34	73.94	72.077	45.95	13.5	303.3		

Table 14.2.3.10 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Treatment and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Difference Between HPN-100 and NaPBA	Pre-dose	34	-2.69	23.448	-1.95	-74.4	55.0	0.509	0.546
	2-hour post-dose	33	9.41	21.508	6.31	-28.4	71.0	0.017	0.013
	4-hour post-dose	34	6.17	37.636	0.00	-108.3	147.0	0.346	0.355
	8-hour post-dose	32	-2.47	35.173	-0.67	-142.1	66.0	0.694	0.944
	12-hour post-dose	31	-5.83	37.717	0.00	-135.8	67.0	0.396	0.736
	16-hour post-dose	30	-8.29	39.944	-0.55	-153.8	108.0	0.265	0.171
	20-hour post-dose	34	-11.50	48.554	-1.50	-264.1	24.5	0.177	0.165
	24-hour post-dose	33	-5.78	26.996	-0.70	-130.5	24.5	0.228	0.673
	Daily Average	34	-3.05	24.140	-0.33	-99.7	33.1	0.466	0.967
	Cmax	34	-10.27	47.675	-1.02	-163.3	85.0	0.218	0.430

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Behandlung

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence / Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
NaPBA followed by HPN-100									
Baseline [3]	--	4	26.05	15.604	27.25	6.3	43.4		
Day 7	Pre-dose	4	20.48	9.097	18.55	12.6	32.2		
Day 14	Pre-dose	4	34.10	16.196	30.75	18.2	56.7		
	2-hour post-dose	3	27.26	9.817	23.00	20.3	38.5		
	4-hour post-dose	4	41.40	16.762	39.40	23.8	63.0		
	8-hour post-dose	4	22.95	6.869	20.30	18.2	33.0		
	12-hour post-dose	4	21.72	5.781	21.40	15.4	28.7		
	16-hour post-dose	4	23.97	10.545	25.55	9.8	35.0		
	20-hour post-dose	4	24.75	7.903	22.75	17.5	36.0		
	24-hour post-dose	4	30.17	6.033	30.80	23.1	36.0		
	Daily Average	4	28.21	5.781	27.62	22.5	35.1		
	Cmax	4	43.82	13.928	40.40	31.5	63.0		
Day 21	Pre-dose	4	26.55	14.489	26.15	11.2	42.7		
Day 28	Pre-dose	4	29.65	30.760	18.35	7.0	74.9		
	2-hour post-dose	3	27.30	27.780	16.80	6.3	58.8		
	4-hour post-dose	3	37.80	29.804	35.70	9.1	68.6		
	8-hour post-dose	4	31.07	19.374	33.10	6.3	51.8		
	12-hour post-dose	4	23.55	10.747	21.35	13.0	38.5		
	16-hour post-dose	4	17.23	4.982	15.55	13.3	24.5		
	20-hour post-dose	4	14.00	6.491	12.25	8.4	23.1		
	24-hour post-dose	4	15.12	4.441	15.90	9.1	19.6		
	Daily Average	4	23.46	12.551	22.64	10.2	38.3		
	Cmax	4	48.22	27.349	47.80	22.4	74.9		

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence / Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
NaPBA followed by HPN-100									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	4	-4.45	33.567	-13.10	-35.0	43.4	0.808	0.875
	2-hour post-dose	2	8.40	16.834	8.40	-3.5	20.3	0.609	>0.999
	4-hour post-dose	3	-6.07	25.859	5.59	-35.7	11.9	0.724	>0.999
	8-hour post-dose	4	8.12	20.265	7.15	-11.9	30.1	0.481	0.625
	12-hour post-dose	4	1.83	6.943	1.75	-6.0	9.8	0.635	0.875
	16-hour post-dose	4	-6.75	9.953	-5.25	-20.0	3.5	0.268	0.375
	20-hour post-dose	4	-10.75	11.661	-13.30	-22.0	5.6	0.162	0.250
	24-hour post-dose	4	-15.05	9.468	-14.35	-25.2	-6.3	0.050	0.125
	Daily Average	4	-4.74	11.056	-5.51	-14.3	6.3	0.454	0.625
	Cmax	4	4.40	28.405	-1.70	-22.4	43.4	0.777	>0.999

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Natriumphenylbutyrat im Anschluss an Glycerolphenylbutyrat

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
HPN-100 followed by NaPBA									
Baseline [3]	--	6	30.71	23.124	26.41	6.3	70.0		
Day 7	Pre-dose	6	27.10	27.769	16.61	6.3	81.2		
Day 14	Pre-dose	6	20.80	12.201	17.60	9.8	39.5		
	2-hour post-dose	6	45.60	49.664	18.90	12.4	137.0		
	4-hour post-dose	6	38.27	41.966	18.45	10.5	118.0		
	8-hour post-dose	6	31.28	24.922	21.42	12.1	77.0		
	12-hour post-dose	6	37.62	43.583	14.84	5.4	116.0		
	16-hour post-dose	6	37.12	28.006	25.42	18.8	92.0		
	20-hour post-dose	6	33.49	25.928	29.41	8.4	81.0		
	24-hour post-dose	6	28.46	22.832	24.30	5.4	57.0		
	Daily Average	6	34.08	29.732	20.15	13.2	88.5		
	Cmax	6	53.88	44.605	37.87	18.8	137.0		
Day 21	Pre-dose	6	26.14	17.298	20.43	11.2	53.6		
Day 28	Pre-dose	6	35.68	26.167	25.00	12.1	78.2		
	2-hour post-dose	6	32.93	23.222	23.37	12.1	67.0		
	4-hour post-dose	6	31.78	19.277	25.26	9.8	61.0		
	8-hour post-dose	5	50.41	57.476	23.83	13.5	151.0		
	12-hour post-dose	6	59.01	61.814	41.42	12.1	180.0		
	16-hour post-dose	6	39.49	24.187	41.33	10.5	71.0		
	20-hour post-dose	6	37.68	18.892	41.13	16.2	67.0		
	24-hour post-dose	6	38.40	19.578	35.74	17.5	71.0		
	Daily Average	6	40.76	27.596	33.28	14.6	89.4		
	Cmax	6	71.16	56.688	53.82	20.2	180.0		

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
HPN-100 followed by NaPBA									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	6	14.88	14.864	9.18	0.0	38.7	0.058	0.063
	2-hour post-dose	6	-12.67	33.747	-4.18	-80.0	12.7	0.400	0.563
	4-hour post-dose	6	-6.50	25.217	1.62	-57.0	9.7	0.556	0.844
	8-hour post-dose	5	21.36	31.060	5.60	0.7	74.0	0.199	0.063
	12-hour post-dose	6	21.39	27.125	11.69	-3.7	64.0	0.111	0.125
	16-hour post-dose	6	2.37	19.012	-0.83	-21.0	30.2	0.772	>0.999
	20-hour post-dose	6	4.19	10.064	5.90	-14.0	13.4	0.354	0.438
	24-hour post-dose	6	9.94	18.201	9.69	-11.2	39.9	0.239	0.219
	Daily Average	6	6.67	6.427	6.03	0.8	18.3	0.052	0.031
	Cmax	6	17.28	15.855	14.14	1.3	43.0	0.044	0.031

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Glycerolphenylbutyrat im Anschluss an Natriumphenylbutyrat

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Overall									
Baseline [3]	--	10	28.84	19.596	26.41	6.3	70.0		
Day 7	Pre-dose	10	24.45	21.626	17.55	6.3	81.2		
Day 14	Pre-dose	10	26.12	14.741	26.54	9.8	56.7		
	2-hour post-dose	9	39.49	40.617	20.30	12.4	137.0		
	4-hour post-dose	10	39.52	32.782	28.90	10.5	118.0		
	8-hour post-dose	10	27.95	19.476	20.73	12.1	77.0		
	12-hour post-dose	10	31.26	33.672	17.69	5.4	116.0		
	16-hour post-dose	10	31.86	22.780	25.55	9.8	92.0		
	20-hour post-dose	10	29.99	20.363	25.33	8.4	81.0		
	24-hour post-dose	10	29.15	17.394	30.80	5.4	57.0		
	Daily Average	10	31.73	22.616	23.49	13.2	88.5		
	Cmax	10	49.86	34.597	37.87	18.8	137.0		
Day 21	Pre-dose	10	26.30	15.371	21.36	11.2	53.6		
Day 28	Pre-dose	10	33.27	26.561	21.70	7.0	78.2		
	2-hour post-dose	9	31.05	23.193	21.60	6.3	67.0		
	4-hour post-dose	9	33.78	21.526	25.32	9.1	68.6		
	8-hour post-dose	9	41.81	43.547	27.00	6.3	151.0		
	12-hour post-dose	10	44.83	49.967	27.58	12.1	180.0		
	16-hour post-dose	10	30.59	21.575	20.30	10.5	71.0		
	20-hour post-dose	10	28.21	19.023	20.30	8.4	67.0		
	24-hour post-dose	10	29.09	19.080	20.86	9.1	71.0		
	Daily Average	10	33.84	23.566	29.57	10.2	89.4		
	Cmax	10	61.99	46.637	53.82	20.2	180.0		

Table 14.2.3.4 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at <=2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Overall									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	10	7.15	24.454	6.11	-35.0	43.4	0.379	0.426
	2-hour post-dose	8	-7.41	30.807	-3.24	-80.0	20.3	0.518	0.844
	4-hour post-dose	9	-6.35	23.762	3.93	-57.0	11.9	0.446	0.820
	8-hour post-dose	9	15.47	26.172	5.60	-11.9	74.0	0.114	0.129
	12-hour post-dose	10	13.57	22.955	5.95	-6.0	64.0	0.094	0.074
	16-hour post-dose	10	-1.28	16.000	-4.09	-21.0	30.2	0.806	0.625
	20-hour post-dose	10	-1.78	12.693	2.37	-22.0	13.4	0.667	0.625
	24-hour post-dose	10	-0.06	19.506	-5.76	-25.2	39.9	0.993	0.846
	Daily Average	10	2.11	9.922	4.46	-14.3	18.3	0.519	0.322
	Cmax	10	12.13	21.280	6.89	-22.4	43.4	0.105	0.131

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Gesamt

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
NaPBA followed by HPN-100									
Baseline [3]	--	19	33.25	39.137	18.00	6.3	135.3		
Day 7	Pre-dose	18	17.22	11.359	12.18	4.9	51.1		
Day 14	Pre-dose	18	26.15	17.967	20.78	7.7	74.1		
	2-hour post-dose	17	28.48	19.764	20.19	7.0	81.7		
	4-hour post-dose	18	33.04	23.626	27.79	11.7	89.8		
	8-hour post-dose	17	32.64	28.639	16.41	11.7	117.8		
	12-hour post-dose	17	39.61	48.783	19.00	8.4	201.3		
	16-hour post-dose	17	43.40	67.633	23.00	8.2	292.8		
	20-hour post-dose	18	28.10	32.038	15.46	9.8	133.0		
	24-hour post-dose	18	23.76	14.808	20.60	7.0	68.8		
	Daily Average	18	31.50	26.228	22.58	12.3	104.6		
	Cmax	18	63.15	71.438	41.50	13.5	292.8		
Day 21	Pre-dose	18	35.79	57.836	22.17	6.3	261.3		
Day 28	Pre-dose	18	26.42	16.219	23.45	4.9	56.0		
	2-hour post-dose	18	35.47	21.477	33.95	9.3	78.1		
	4-hour post-dose	18	46.20	50.578	36.79	12.1	233.3		
	8-hour post-dose	18	34.86	30.129	27.30	10.4	127.2		
	12-hour post-dose	17	33.38	24.423	25.00	7.7	94.5		
	16-hour post-dose	18	37.04	54.270	24.25	7.1	245.0		
	20-hour post-dose	18	27.99	35.415	15.00	4.9	157.5		
	24-hour post-dose	17	25.82	19.220	16.10	4.9	71.7		
	Daily Average	18	33.32	27.135	29.01	8.1	123.7		
	Cmax	18	57.65	52.801	52.42	12.1	245.0		

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
NaPBA followed by HPN-100									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	18	0.26	16.344	0.00	-41.4	29.0	0.946	0.836
	2-hour post-dose	17	8.53	19.398	6.31	-26.3	57.9	0.089	0.083
	4-hour post-dose	18	13.15	38.263	0.00	-16.0	147.0	0.163	0.389
	8-hour post-dose	17	2.32	18.710	0.00	-36.3	43.4	0.616	0.590
	12-hour post-dose	16	-3.90	34.005	1.00	-106.8	37.8	0.653	0.978
	16-hour post-dose	17	-5.60	17.962	0.00	-47.8	20.0	0.217	0.273
	20-hour post-dose	18	-0.11	13.550	-0.50	-28.6	24.5	0.973	0.679
	24-hour post-dose	17	1.49	10.264	0.00	-12.8	24.5	0.558	0.689
	Daily Average	18	1.82	11.607	1.60	-28.7	19.1	0.514	0.369
	Cmax	18	-5.50	32.891	-0.17	-106.8	28.7	0.487	0.907

Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Natriumphenylbutyrat im Anschluss an Glycerolphenylbutyrat

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
HPN-100 followed by NaPBA									
Baseline [3]	--	16	27.43	14.176	23.00	6.3	57.8		
Day 7	Pre-dose	16	26.94	13.066	26.26	8.4	60.0		
Day 14	Pre-dose	16	29.28	20.195	21.85	6.3	72.0		
	2-hour post-dose	16	44.29	32.528	35.75	8.4	107.1		
	4-hour post-dose	16	48.88	33.255	34.83	13.7	113.0		
	8-hour post-dose	15	58.48	43.006	40.47	9.3	140.0		
	12-hour post-dose	15	39.50	29.512	29.40	11.2	127.0		
	16-hour post-dose	13	39.21	41.188	29.17	9.8	167.0		
	20-hour post-dose	16	28.08	21.280	21.84	6.3	81.0		
	24-hour post-dose	16	28.94	18.711	20.25	7.1	61.0		
	Daily Average	16	39.31	24.415	29.81	12.1	91.8		
	Cmax	16	70.47	44.464	54.87	21.3	167.0		
Day 21	Pre-dose	16	27.67	22.256	19.80	6.3	96.3		
Day 28	Pre-dose	16	35.28	27.351	27.45	6.3	101.7		
	2-hour post-dose	16	33.95	24.664	28.70	6.0	92.0		
	4-hour post-dose	16	50.57	36.701	41.30	10.5	159.7		
	8-hour post-dose	16	64.91	67.040	46.90	12.1	282.1		
	12-hour post-dose	16	45.60	44.668	27.85	12.1	186.7		
	16-hour post-dose	15	54.53	53.672	30.88	7.0	199.4		
	20-hour post-dose	16	52.39	75.430	23.17	7.0	303.3		
	24-hour post-dose	16	42.45	43.129	28.65	8.2	178.2		
	Daily Average	16	47.85	40.894	34.43	13.1	169.7		
	Cmax	16	86.09	73.131	60.70	18.8	303.3		

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
HPN-100 followed by NaPBA									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	16	6.01	29.742	9.26	-55.0	74.4	0.432	0.280
	2-hour post-dose	16	-10.34	24.159	-5.96	-71.0	28.4	0.108	0.121
	4-hour post-dose	16	1.69	36.503	-2.31	-56.0	108.3	0.855	0.782
	8-hour post-dose	15	7.91	47.747	5.47	-66.0	142.1	0.532	0.639
	12-hour post-dose	15	7.88	42.434	1.41	-67.0	135.8	0.484	0.583
	16-hour post-dose	13	11.81	58.327	4.90	-108.0	153.8	0.479	0.305
	20-hour post-dose	16	24.31	68.174	2.40	-13.5	264.1	0.174	0.144
	24-hour post-dose	16	13.51	36.315	1.24	-20.0	130.5	0.158	0.330
	Daily Average	16	8.54	32.691	5.11	-33.1	99.7	0.313	0.404
	Cmax	16	15.62	60.964	6.65	-85.0	163.3	0.322	0.454

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Glycerolphenylbutyrat im Anschluss an Natriumphenylbutyrat

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence / Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Overall									
Baseline [3]	--	35	30.59	30.136	21.00	6.3	135.3		
Day 7	Pre-dose	34	21.79	12.973	17.42	4.9	60.0		
Day 14	Pre-dose	34	27.62	18.820	20.78	6.3	74.1		
	2-hour post-dose	33	36.14	27.489	29.62	7.0	107.1		
	4-hour post-dose	34	40.50	29.234	32.58	11.7	113.0		
	8-hour post-dose	32	44.75	37.818	33.50	9.3	140.0		
	12-hour post-dose	32	39.56	40.269	26.25	8.4	201.3		
	16-hour post-dose	30	41.59	56.835	27.54	8.2	292.8		
	20-hour post-dose	34	28.09	27.104	17.08	6.3	133.0		
	24-hour post-dose	34	26.20	16.703	20.25	7.0	68.8		
	Daily Average	34	35.17	25.318	24.88	12.1	104.6		
	Cmax	34	66.59	59.510	44.67	13.5	292.8		
Day 21	Pre-dose	34	31.97	44.331	20.50	6.3	261.3		
Day 28	Pre-dose	34	30.59	22.265	26.25	4.9	101.7		
	2-hour post-dose	34	34.75	22.687	29.40	6.0	92.0		
	4-hour post-dose	34	48.26	43.989	39.90	10.5	233.3		
	8-hour post-dose	34	49.00	52.367	32.60	10.4	282.1		
	12-hour post-dose	33	39.30	35.664	26.08	7.7	186.7		
	16-hour post-dose	33	44.99	53.881	26.25	7.0	245.0		
	20-hour post-dose	34	39.47	58.183	18.20	4.9	303.3		
	24-hour post-dose	33	33.88	33.583	20.30	4.9	178.2		
	Daily Average	34	40.16	34.549	32.33	8.1	169.7		
	Cmax	34	71.03	63.834	55.76	12.1	303.3		

Table 14.2.3.5 Summary of Blood Ammonia Levels (µmol/L) by Study Sequence and Time Point
ITT Population with UCD Onset at >2 Years of Age

Planned Sequence / Visit	Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value [1]	p-value [2]
Overall									
Change from Day 14 to Day 28	Pre-dose	34	2.97	23.413	0.35	-55.0	74.4	0.465	0.275
	2-hour post-dose	33	-0.62	23.525	0.00	-71.0	57.9	0.881	0.856
	4-hour post-dose	34	7.76	37.331	0.00	-56.0	147.0	0.234	0.618
	8-hour post-dose	32	4.94	34.903	4.05	-66.0	142.1	0.429	0.462
	12-hour post-dose	31	1.80	38.136	1.41	-106.8	135.8	0.795	0.620
	16-hour post-dose	30	1.95	40.777	0.00	-108.0	153.8	0.796	0.990
	20-hour post-dose	34	11.38	48.583	0.35	-28.6	264.1	0.181	0.477
	24-hour post-dose	33	7.32	26.609	1.09	-20.0	130.5	0.124	0.374
	Daily Average	34	4.98	23.807	2.70	-33.1	99.7	0.231	0.233
	Cmax	34	4.44	48.592	0.85	-106.8	163.3	0.598	0.637

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse „Zeitpunkt der Diagnose des Harnstoffzyklusdefektes > 2 Jahre“ für den Endpunkt „C_{max} Ammoniakkonzentration im Blut“ – nach Abfolge der Studie – Gesamt

4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT sowie weitere vergleichende Studien

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analysen und nicht der randomisierten, kontrollierten Studie HPN-100-006. Eine Durchführung der Subgruppenanalyse zum „Alter" ist per se nicht möglich, da die Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten umfasste. Auch eine Darstellung der Subgruppe „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes" wird nicht als sinnvoll erachtet, da lediglich 5 neonatale Patienten (11,1 %) in der Studie enthalten waren.

Des Weiteren wurde durch die Subgruppenanalyse auf Meta-Analysen-Ebene eine maximale Patientenpopulation generiert, welche zudem durch den Einschluss von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen einen möglichen Unterschied zwischen den Alterskategorien aufdecken kann. War für einen Endpunkt keine Meta-Analyse durchführbar, wurden die Subgruppenanalysen der Vollständigkeit halber auf Basis der Einzelstudie durchgeführt.

Zwar liegt für diese Orphan-Indikation eine große Patientenpopulation vor, jedoch sind durch die Bildung der Subgruppen die einzelnen Subgruppenpopulationen wiederum so klein, dass gepaart mit der geringen Anzahl an Ereignissen der überwiegende Anteil an Interaktionen nicht berechenbar war. Da somit keine konsistente Darstellung der Interaktions-p-Werte erfolgen konnte, wurden in einem ersten Schritt alle Effektmodifikationen berechnet und auf Basis der Meta-Analysen samt Schätzer, Konfidenzintervallen und p-Werten tabellarisch dargestellt. Nachfolgend wurden die beobachteten Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen beschrieben und in einen Gesamtkontext gebracht. Angaben zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.

Die Angaben, welche Subgruppen a priori und welche Subgruppen a posteriori definiert wurden, befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Auf die Subgruppenergebnisse wird im Folgenden näher eingegangen. In der Tabelle (Tabelle 4-103) findet sich eine Übersicht über alle tabellarisch dargestellten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-103: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung der nachfolgend tabellarisch dargestellten a posteriori definierten Subgruppenanalysen

Endpunkte	**Alter (0-≤11 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)**	**Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 28 Tage vs. >28 Tage)**
Mortalität		
Todesfälle (dichotome Analyse)	n. b.	n. b.
Morbidität		
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓
BRIEF – Verhaltensregulations-Index (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE und HPN-100-007)*	✓	✓
BRIEF – Kognitiver Regulations-Index (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE und HPN-100-007)*	✓	✓
BRIEF – Exekutiver Gesamtwert (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE und HPN-100-007)*	✓	✓
BRIEF-P – Exekutiver Gesamtwert (kontinuierliche Analyse) *Studie HPN-100-012SE*	n. b.	✓
Hyperammonämische Krise (HAC) (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs) (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓

Endpunkte	**Alter (0-≤11 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)**	**Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 28 Tage vs. >28 Tage)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 – Gesamtwert der körperlichen Komponente (kontinuierliche Analyse) *Studie HPN-100-007*	n. b.	✓
SF-36 – Gesamtwert der mentalen Komponente (kontinuierliche Analyse) *Studie HPN-100-007*	n. b.	✓
SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung) (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE und HPN-100-007)*	✓	✓
SF-15 – Gesamtpunktzahl (Fremdeinschätzung) (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE und HPN-100-007)*	✓	✓
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)*	✓	✓

Endpunkte	**Alter (0-≤11 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)**	**Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 28 Tage vs. >28 Tage)**
Anzahl an Symptomen pro Patient (kontinuierliche Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Körpergeruch (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Abdominale Schmerzen (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Übelkeit (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Erbrechen (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Sodbrennen (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
Symptomatik – Kopfschmerzen (dichotome Analyse) *Meta-Analyse Langzeitstudien* (*HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012)*	✓	✓
AUC = *Area Under the Curve*, BRIEF = *Behavior Rating Inventory of Executive Functions*, n. b. = nicht berechenbar, PT = *Preferred Term*, SOC = *System Organ Class*, SF = *Short Form*		

4.3.1.3.2.2.2 Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenyl-butyrat		Natriumphenyl-butyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		
	N[a]	Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]	N[a]	Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]	MD (SD) [(µmol/l)* h]	Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]	p-Wert[b]
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut							
Meta-Analyse							
< 12 Jahre	20	644,34 (327,878)	22	883,55 (551,117)	-217,05 (394,539)	0,80 [0,647; 1,001]	p = 0,0056
≥ 12-< 18 Jahre	4	539,03 (79,233)	4	806,64 (296,703)	-267,61 (323,586)	0,70 [0,355; 1,387]	p = 0,2500
≥ 18 Jahre	54	839,59 (611,485)	56	1046,67 (915,434)	-158,33 (581,898)	0,85 [0,740; 0,984]	p = 0,0751

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
h = Stunde; KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

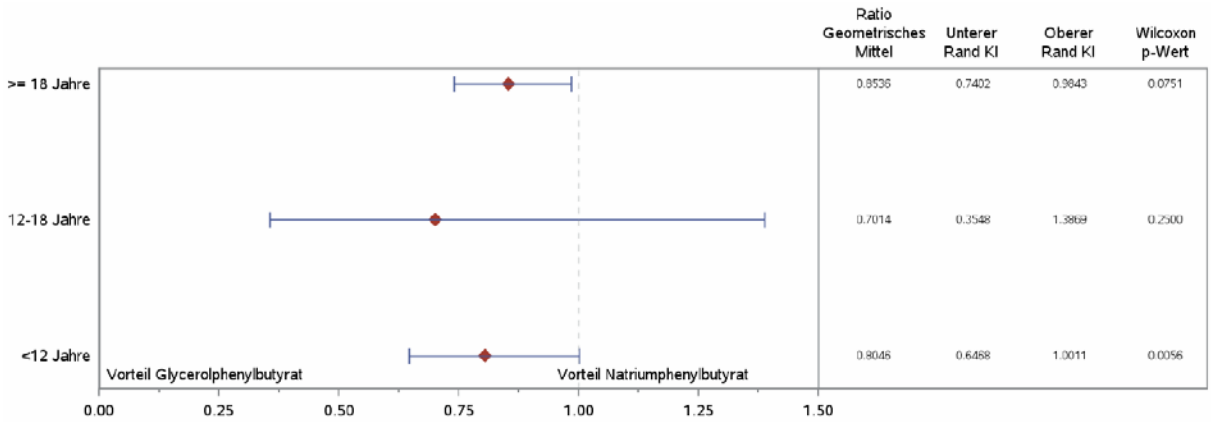

Abbildung 63: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [early onset] vs. > 30 Tage [late onset])“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenyl-butyrat**		**Natriumphenyl-butyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		
	N[a]	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**N[a]**	**Geometrischer Mittelwert (SD) [(µmol/l)* h]**	**MD (SD) [(µmol/l)* h]**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut							
Meta-Analyse							
≤ 30 Tage	20	517,47 (292,496)	22	809,18 (557,945)	-262,12 (496,404)	0,71 [0,476; 1,056]	p = 0,0032
> 30 Tage	58	862,61 (581,455)	60	1057,93 (880,712)	-150,32 (536,941)	0,88 [0,781; 0,993]	p = 0,0410

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
h = Stunde; KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

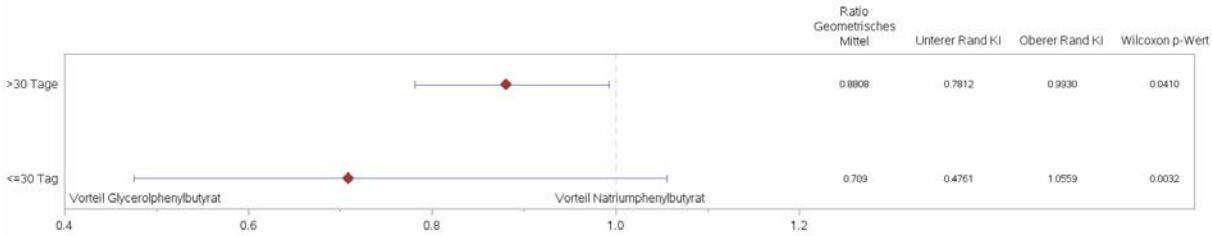

Abbildung 64: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

4.3.1.3.2.2.3 Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [µmol/l]	N[a]	Mittelwert (SD) [µmol/l]	MD (95 %-KI) [µmol/l]	p-Wert[b]
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	22	25,29 (13,419)	22	35,21 (22,652)	-9,92 [-18,346; -1,490]	p = 0,0233
≥ 12-< 18 Jahre	4	21,31 (3,520)	4	31,34 (10,552)	-10,03 [-28,016; 7,959]	p = 0,1741
≥ 18 Jahre	54	34,17 (23,607)	56	40,17 (32,161)	-4,30 [-10,002; 1,397]	p = 0,1359

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

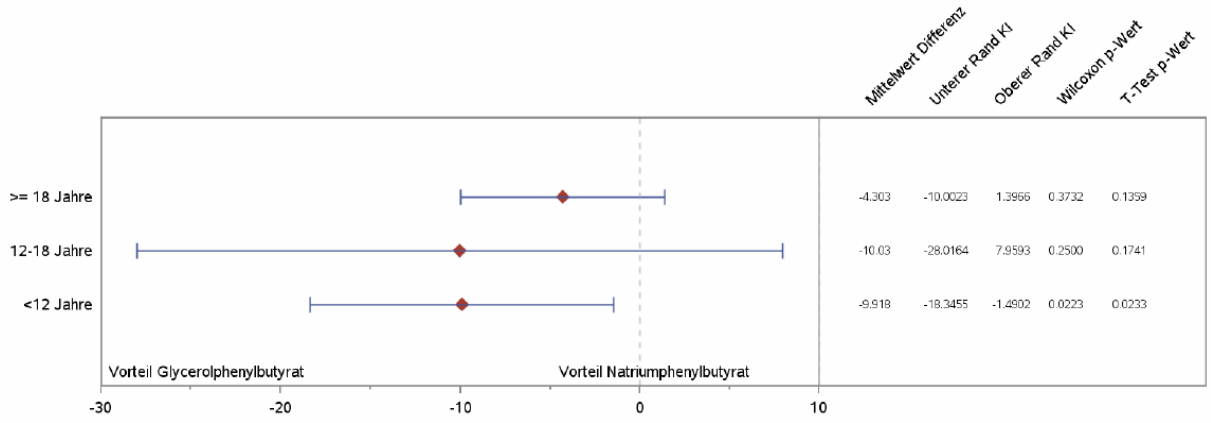

Abbildung 65: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [µmol/l]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [µmol/l]**	**MD (95 %-KI) [µmol/l]**	**p-Wert[b]**
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	22	20,77 (12,025)	22	31,09 (20,855)	-10,31 [-18,737; -1,888]	p = 0,0188
> 30 Tage	58	34,99 (22,450)	60	41,09 (31,313)	-4,55 [-9,890; 0,794]	p = 0,0937

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

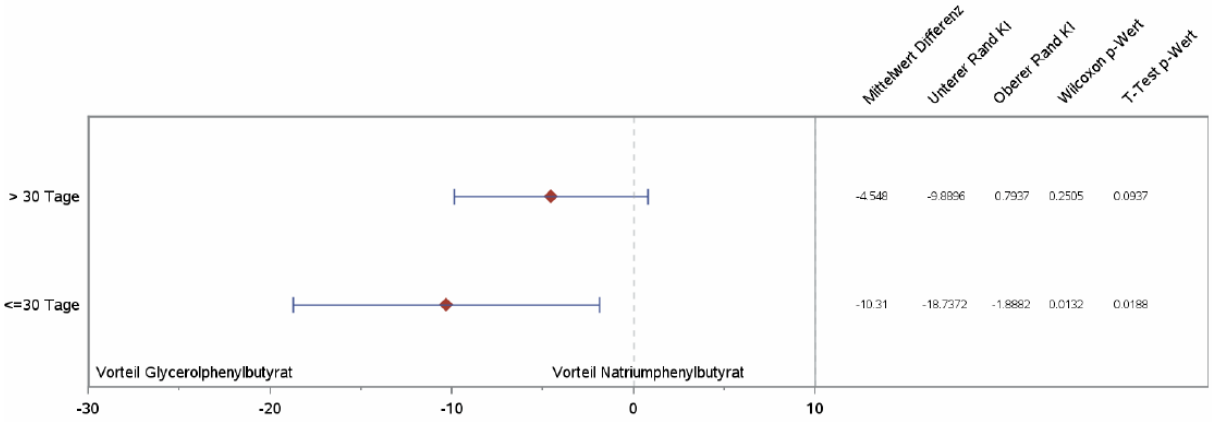

Abbildung 66: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

4.3.1.3.2.2.4 Endpunkt „Exekutive Funktionen“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [Monat 12]	N[a]	Mittelwert (SD) [Studien-beginn]	MD[b] (95 %-KI)	p-Wert[c]
Exekutive Funktionen (BRIEF) - Verhaltensregulations-Index						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	16	55,19 (10,400)	15	58,60 (12,105)	-3,43 [-9,588; 2,731]	p = 0,2506
≥ 12-< 18 Jahre	6	49,83 (7,305)	8	63,88 (17,456)	-16,67 [-34,447; 1,114]	p = 0,0609
≥ 18 Jahre	0	n. b. (n. b.)	0	n. b. (n. b.)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

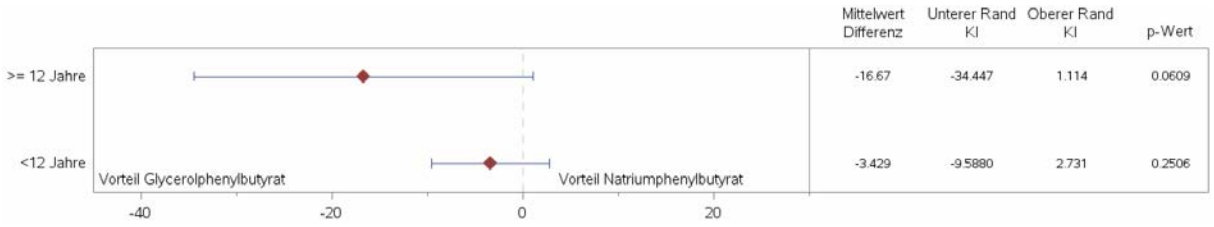

Abbildung 67: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF) - Verhaltensregulations-Index						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	4	53,25 (10,275)	4	67,50 (9,110)	-11,67 [-53,555; 30,221]	p = 0,3535
> 30 Tage	18	53,83 (9,990)	19	58,95 (14,604)	-6,65 [-13,708; 0,414]	p = 0,0633

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

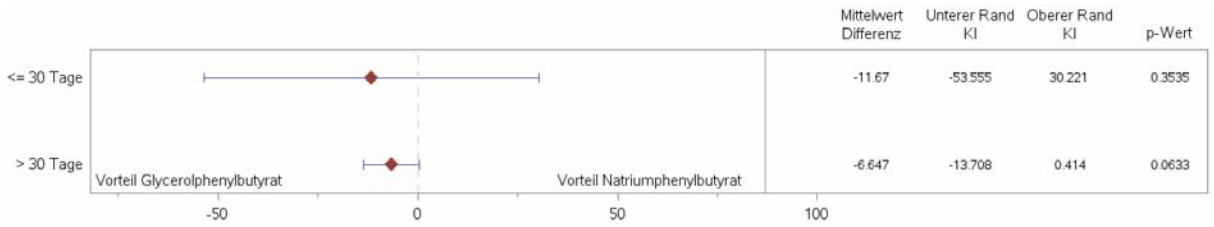

Abbildung 68: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	16	58,00 (9,967)	15	66,60 (14,545)	-8,14 [-14,471; -1,814]	p = 0,0156
≥ 12-< 18 Jahre	6	56,17 (10,284)	8	69,13 (12,811)	-13,00 [-21,047; -4,953]	p = 0,0089
≥ 18 Jahre	0	n. b. (n. b.)	0	n. b. (n. b.)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

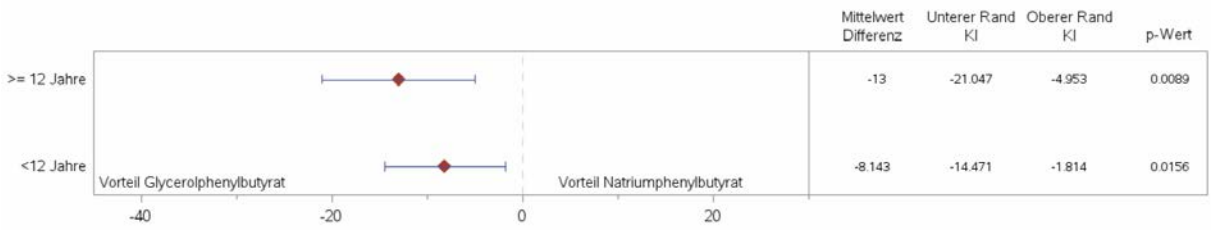

Abbildung 69: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	4	52,75 (11,325)	4	68,25 (9,811)	-9,67 [-26,576; 7,243]	p = 0,1331
> 30 Tage	18	58,56 (9,513)	19	67,32 (14,629)	-9,59 [-15,135; -4,042]	p = 0,0021

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

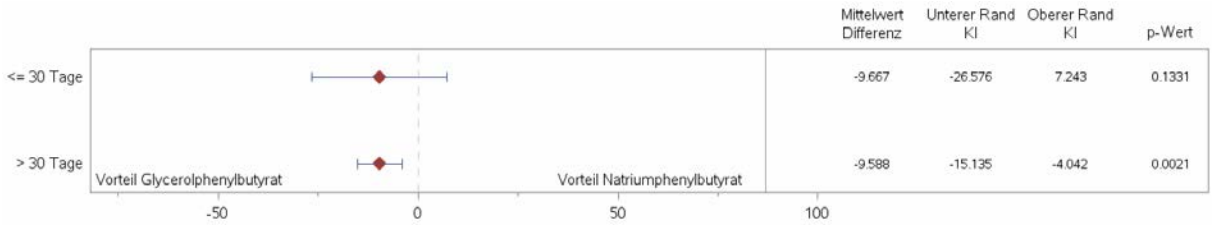

Abbildung 70: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	16	57,38 (9,845)	15	65,00 (13,903)	-7,43 [-13,363; -1,494]	p = 0,0180
≥ 12-< 18 Jahre	6	54,00 (9,757)	8	68,38 (14,928)	-15,33 [-27,602; -3,065]	p = 0,0237
≥ 18 Jahre	0	n. b. (n. b.)	0	n. b. (n. b.)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

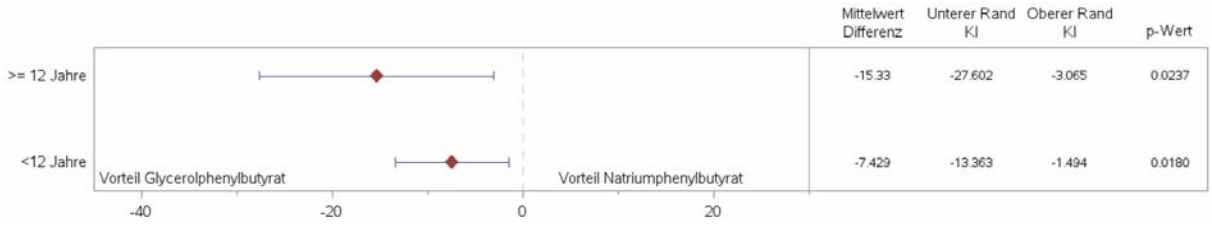

Abbildung 71: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	4	53,00 (10,424)	4	69,75 (9,639)	-12,00 [-38,172; 14,172]	p = 0,1873
> 30 Tage	18	57,22 (9,687)	19	65,42 (14,878)	-9,41 [-15,274; -3,549]	p = 0,0036

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

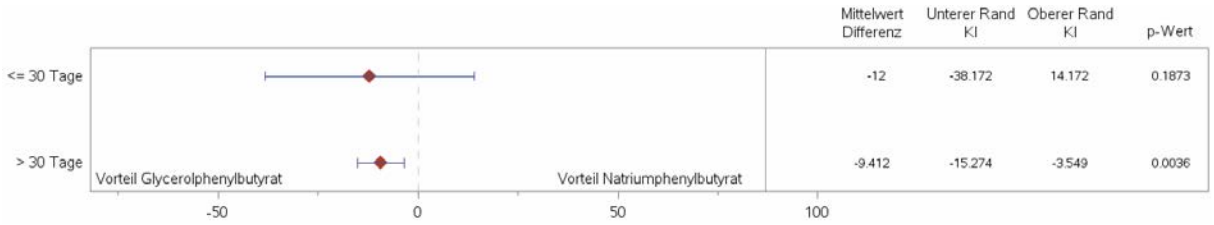

Abbildung 72: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF)– Exekutiver Gesamtwert“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Exekutive Funktionen (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[c]**
Exekutive Funktionen (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert						
HPN-100-012SE						
≤ 30 Tage	10	55,10 (19,874)	9	55,89 (13,157)	8,17 [-4,897; 21,231]	p = 0,1690
> 30 Tage	3	50,00 (7,550)	3	43,00 (4,583)	7,00 [-19,87; 33,870]	p = 0,3789

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Die Patienten mussten beide Therapien erhalten haben, um in die Auswertung einzufließen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
c: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.2.5 Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	ARR [95 %-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	40	11 (27,5)	40	17 (42,5)	0,400 [0,125; 1,275] p = 0,1796	-0,150 [-0,327; 0,027] p = 0,0974
≥ 12-< 18 Jahre	9	1 (11,1)	9	4 (44,4)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,2500	-0,333 [-0,641; -0,025] p = 0,0339
≥ 18 Jahre	51	7 (13,7)	51	9 (17,6)	0,600 [0,143; 2,511] p = 0,7266	-0,039 [-0,147; 0,069] p = 0,4773

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

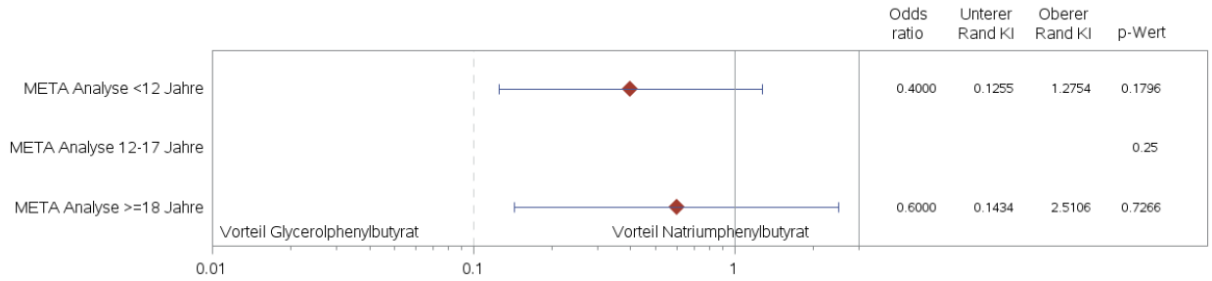

Abbildung 73: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

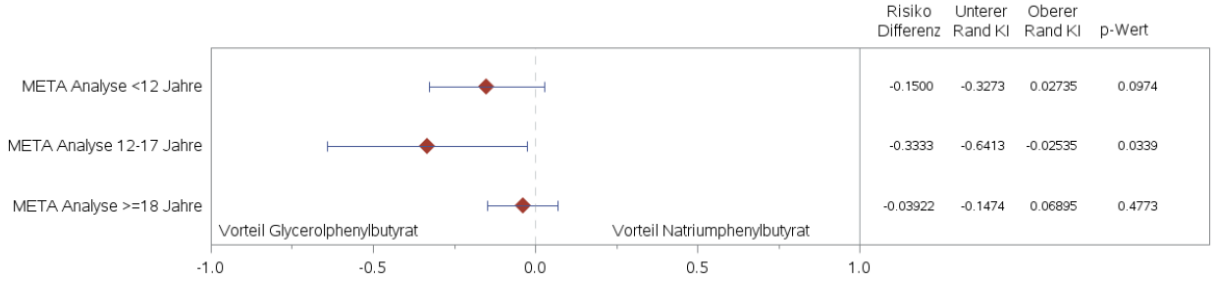

Abbildung 74: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	30	5 (16,7)	30	15 (50,0)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0020	-0,333 [-0,502; -0,165] p < 0,001
> 30 Tage	70	14 (20,0)	70	15 (21,4)	0,875 [0,317; 2,413] p = 1,0000	-0,014 [-0,123; 0,094] p = 0,7962

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

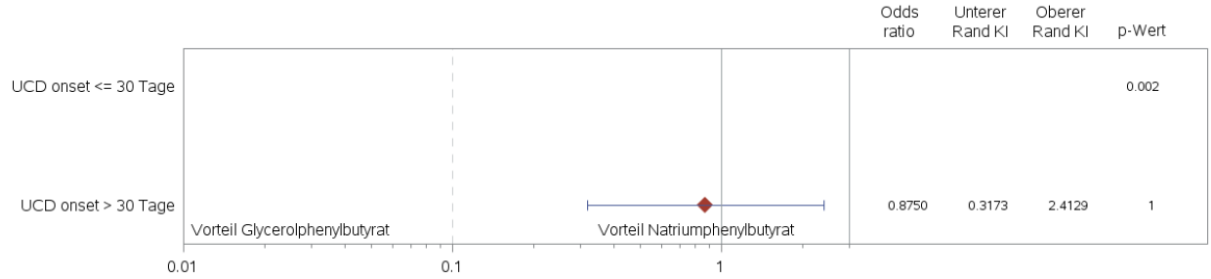

Abbildung 75: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

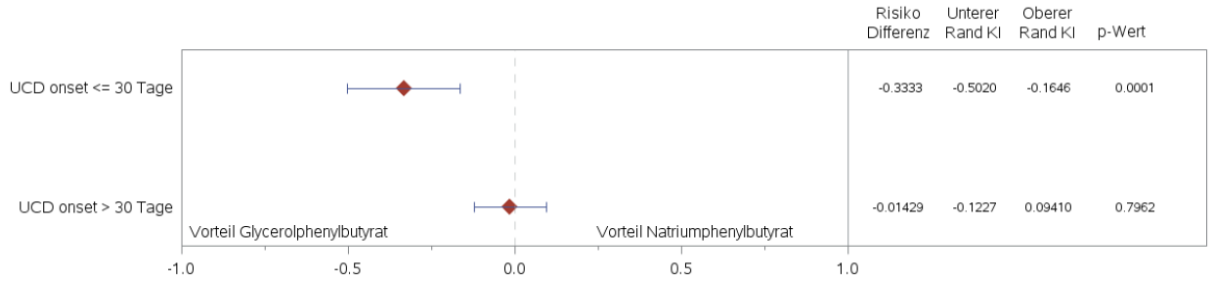

Abbildung 76: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.6 Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	n/N[a]	Mittelwert (SD)	n/N[a]	Mittelwert (SD)	MD (95 %-KI)	p-Wert[b]
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	16/40	0,40 (0,900)	32/40	0,80 (1,344)	-0,40 [-0,688; -0,112]	p = 0,0089
≥ 12-< 18 Jahre	1/9	0,11 (0,333)	6/9	0,67 (1,000)	-0,56 [-1,335; 0,224]	p = 0,2500
≥ 18 Jahre	10/51	0,20 (0,530)	16/51	0,31 (0,812)	-0,12 [-0,333; 0,098]	p = 0,3799

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

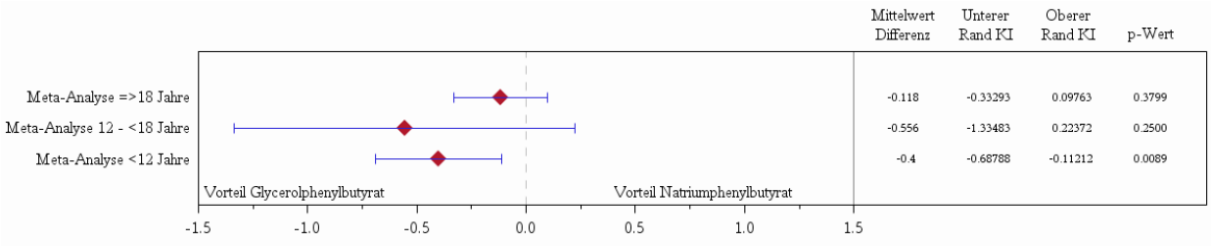

Abbildung 77: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	n/N[a]	**Mittelwert (SD)**	**n/N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	5/30	0,17 (0,379)	23/30	0,77 (0,935)	-0,60 [-0,904; -0,296]	p = 0,0002
> 30 Tage	22/70	0,31 (0,790)	31/70	0,44 (1,137)	-0,13 [-0,327; 0,070]	p = 0,2664

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

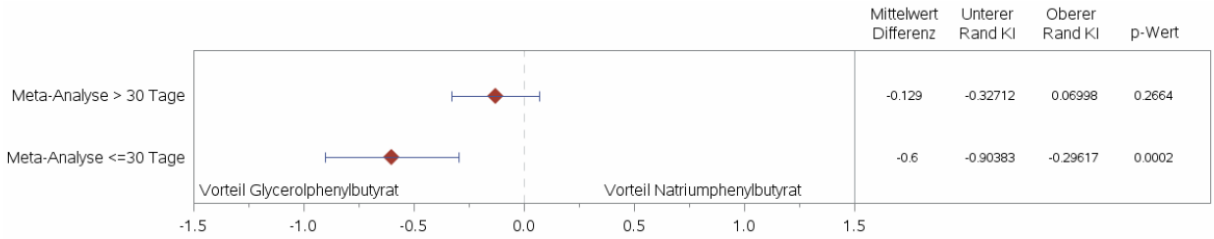

Abbildung 78: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

4.3.1.3.2.2.7 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der körperlichen Komponente“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der körperlichen Komponente						
HPN-100-007						
≤ 30 Tage	3	56,16 (1,674)	6	49,80 (6,458)	5,92 [-17,24; 29,082]	p = 0,3859
> 30 Tage	42	48,78 (10,754)	43	48,69 (10,639)	-0,44 [-2,718; 1,845]	p = 0,7012

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der mentalen Komponente“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der mentalen Komponente						
HPN-100-007						
≤ 30 Tage	3	53,79 (5,690)	6	56,74 (6,353)	-4,29 [-14,10; 5,523]	p = 0,2007
> 30 Tage	42	47,04 (12,591)	43	49,53 (11,378)	-2,22 [-5,331; 0,890]	p = 0,1570

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.2.8 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD) [Monat 12]	N[a]	Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]	MD[b] (95 %-KI)	p-Wert[d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	16	73,23 (13,777)	15	67,44 (19,230)	4,29 [-1,643; 10,214]	p = 0,1424
≥ 12-< 18 Jahre	7	79,52 (21,852)	8	78,96 (16,665)	3,57 [-6,861; 14,004]	p = 0,4343
≥ 18 Jahre	0	n. b.	0	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

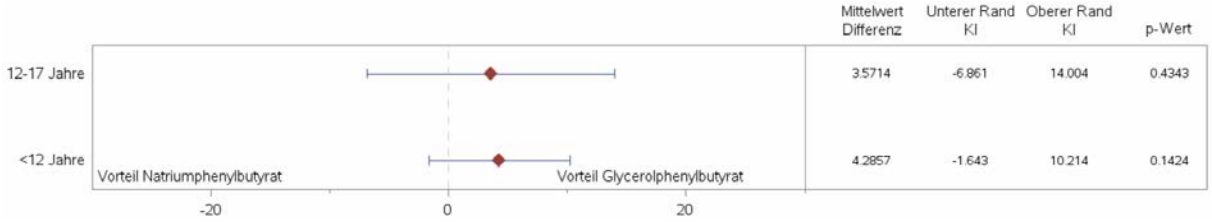

Abbildung 79: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	4	82,92 (14,035)	5	70,00 (28,087)	2,92 [-15,25; 21,082]	p = 0,6446
> 30 Tage	19	73,51 (16,703)	18	71,85 (16,528)	4,31 [-1,047; 9,674]	p = 0,1074

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

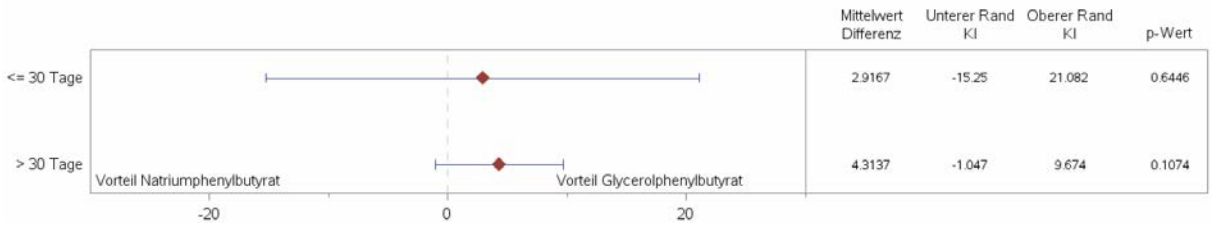

Abbildung 80: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	17	67,45 (16,895)	15	70,11 (15,462)	0,44 [-8,011; 8,900]	p = 0,9118
≥ 12-< 18 Jahre	8	72,08 (19,675)	8	63,13 (13,814)	8,96 [-4,047; 21,964]	p = 0,1474
≥ 18 Jahre	0	n. b.	0	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

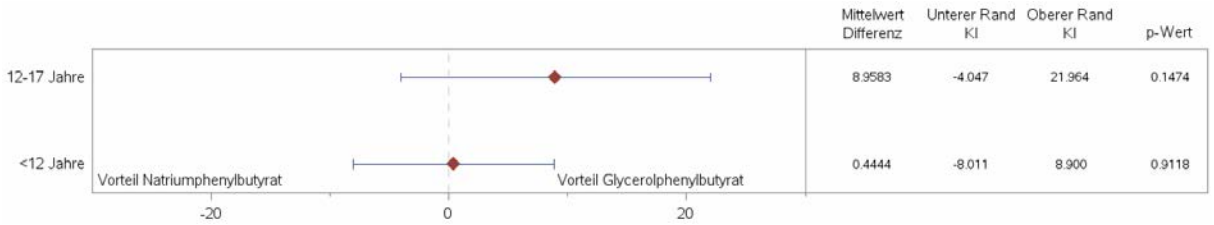

Abbildung 81: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 - Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD) [Monat 12]**	**N[a]**	**Mittelwert (SD) [Studien-beginn[b]]**	**MD[b] (95 %-KI)**	**p-Wert[d]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	6	74,72 (12,928)	6	71,67 (16,262)	3,06 [-19,76; 25,872]	p = 0,7447
> 30 Tage	19	67,11 (18,699)	17	66,27 (14,761)	3,53 [-3,477; 10,536]	p = 0,3015

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Mean Difference* bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten, für die die Daten beider Erhebungszeitpunkte vorliegen. Daher kann es zu Abweichungen zwischen der *Mean Difference* und der Differenz der beiden Mittelwerte von Intervention und Komparator kommen
d: p-Wert basierend auf einem gepaartem T-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

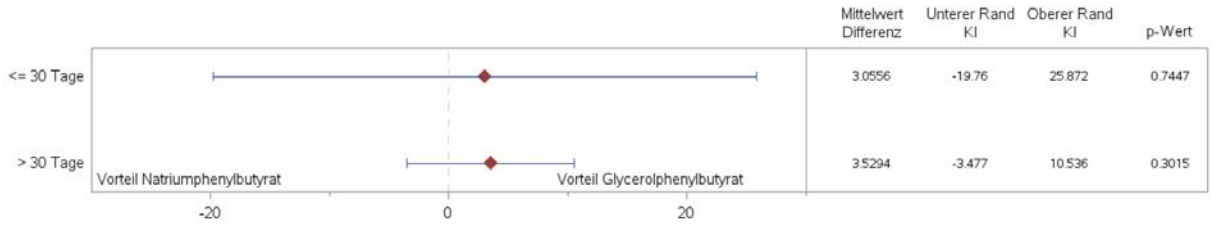

Abbildung 82: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15-Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

4.3.1.3.2.2.9 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
Meta-Analyse							
< 12 Jahre	22	10 (45,5)	22	1 (4,5)	10,000 [1,396; 71,624] p = 0,0219	17,500 [1,989; 153,968] p = 0,0099	0,409 [0,138; 0,680] p = 0,0016
≥ 12-< 18 Jahre	4	0 (0,0)	4	1 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	-0,250 [-0,924; 0,424] n. b.
≥ 18 Jahre	54	33 (61,1)	59	31 (52,5)	1,163 [0,842; 1,606] p = 0,3587	1,419 [0,671; 3,001] p = 0,3592	-0,086 [-0,285; 0,114] p = 0,4644

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

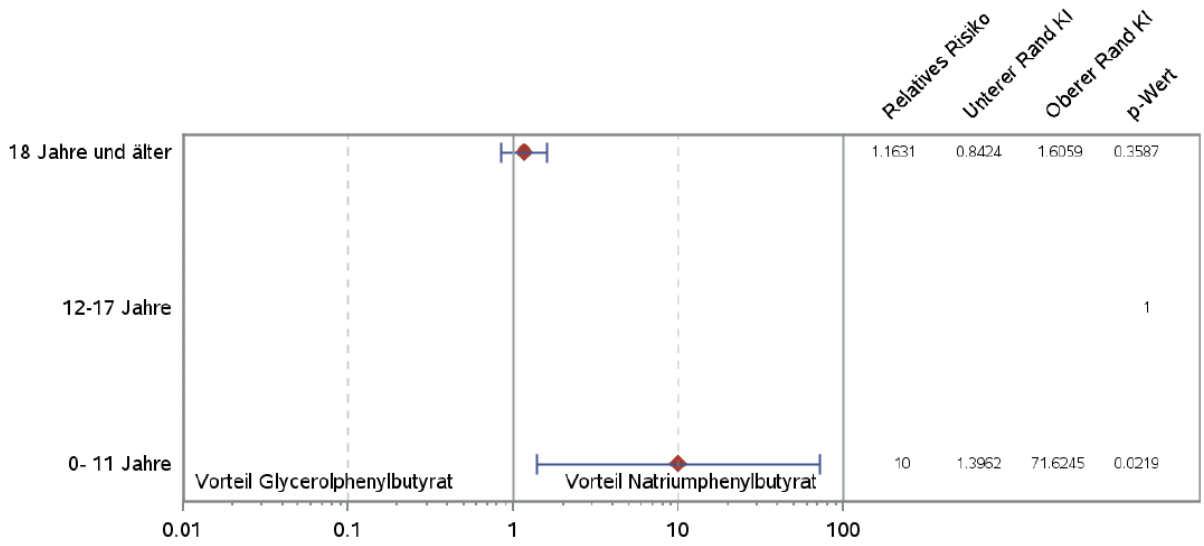

Abbildung 83: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

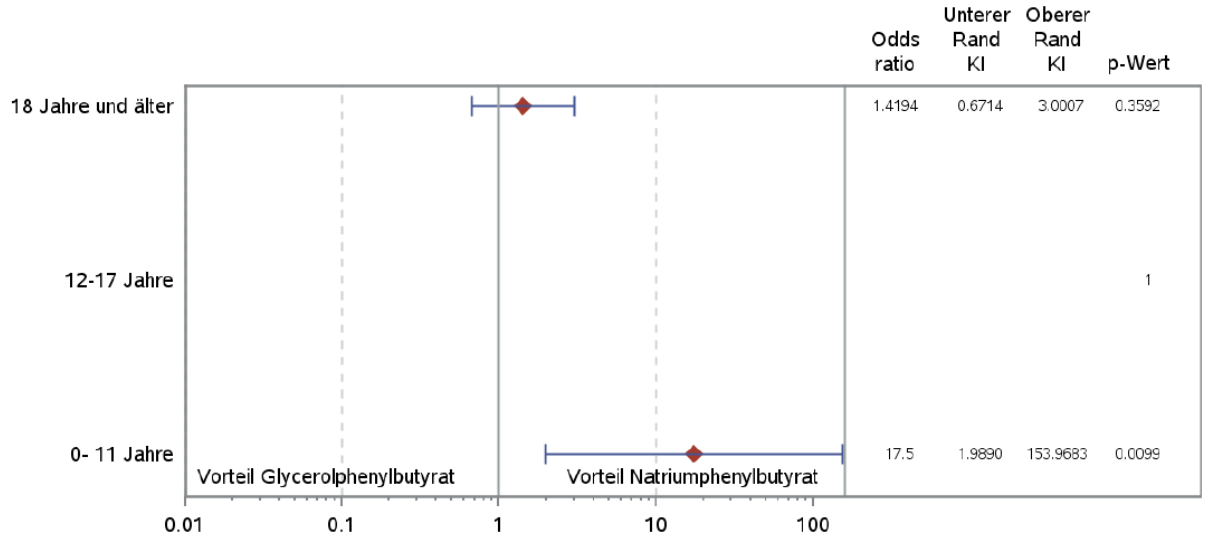

Abbildung 84: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

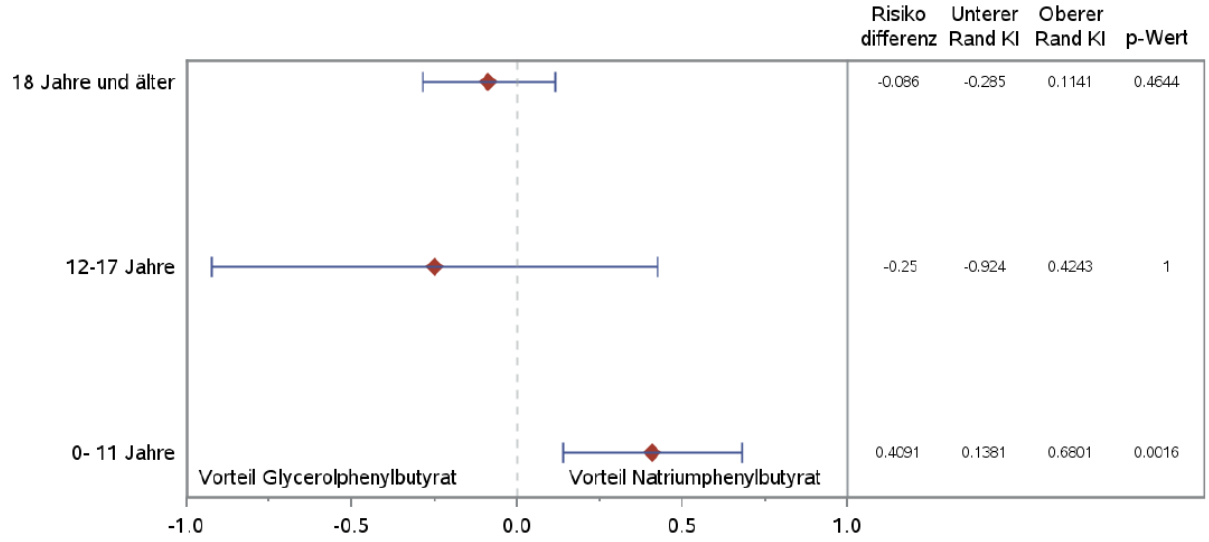

Abbildung 85: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
Meta-Analyse							
≤ 30 Tage	22	10 (45,5)	22	5 (22,7)	2,000 [0,816; 4,901] p = 0,1296	2,833 [0,770; 10,430] p = 0,1173	0,227 [-0,090; 0,545] p = 0,1901
> 30 Tage	58	33 (56,9)	63	28 (44,4)	1,280 [0,897; 1,827] p = 0,1733	1,650 [0,804; 3,387] p = 0,1722	0,125 [-0,069; 0,318] p = 0,2317

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

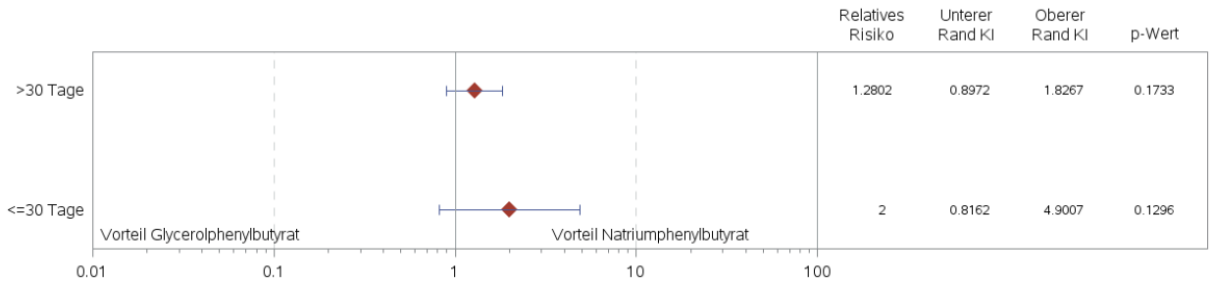

Abbildung 86: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

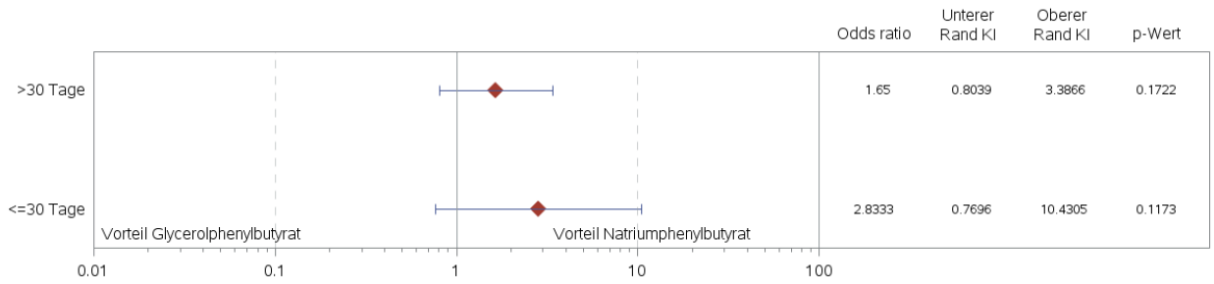

Abbildung 87: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

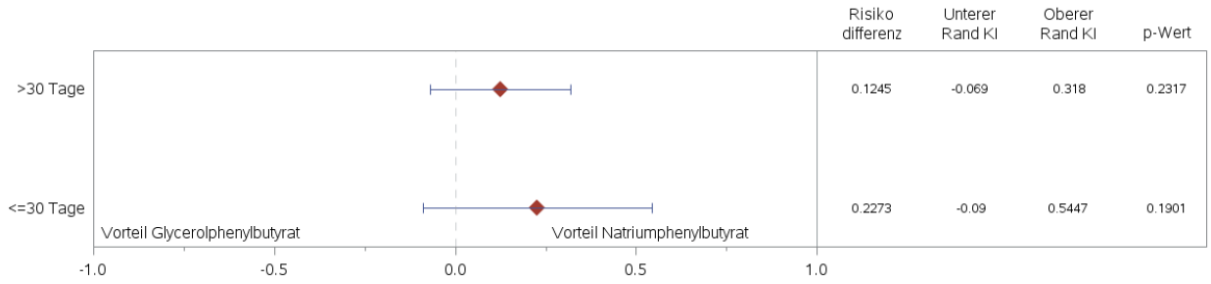

Abbildung 88: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) - Flatulenz							
Meta-Analyse							
< 12 Jahre	22	1 (4,5)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,045 [-0,087; 0,178] n. b.
≥ 12-< 18 Jahre	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	54	7 (13,0)	59	1 (1,7)	7,648 [0,972; 60,159] p = 0,0532	8,638 [1,026; 72,712] p = 0,0473	0,113 [-0,001; 0,226] p = 0,0512

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

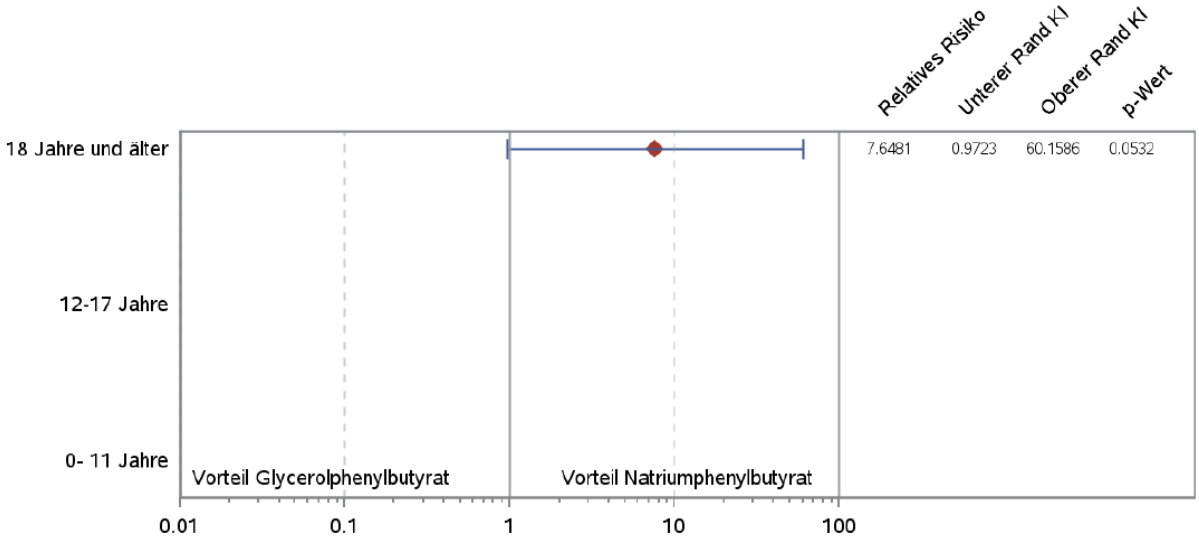

Abbildung 89: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

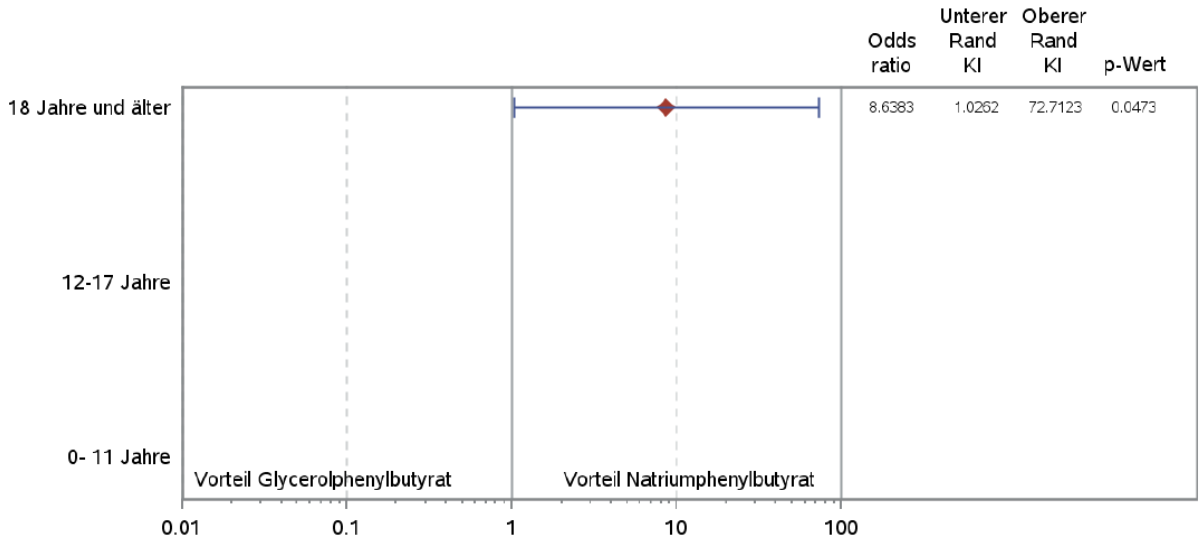

Abbildung 90: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

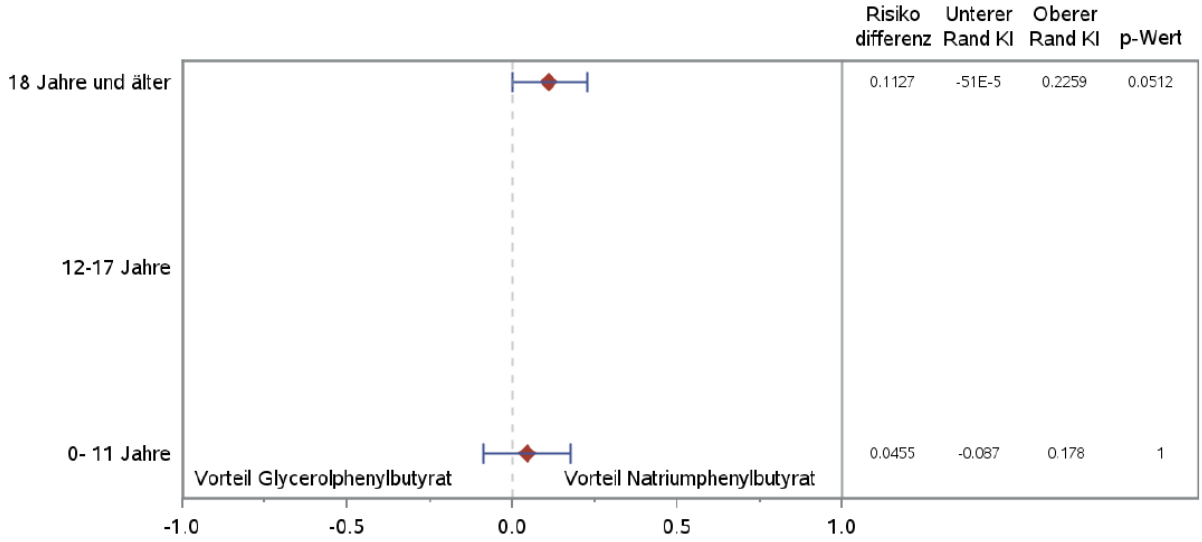

Abbildung 91: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) - Flatulenz							
Meta-Analyse							
≤ 30 Tage	22	2 (9,1)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,091 [-0,075; 0,256] p = 0,4583
> 30 Tage	58	6 (10,3)	63	1 (1,6)	6,517 [0,809; 52,520] p = 0,0783	7,154 [0,834; 61,344] p = 0,0727	0,088 [-0,013; 0,188] p = 0,0984

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

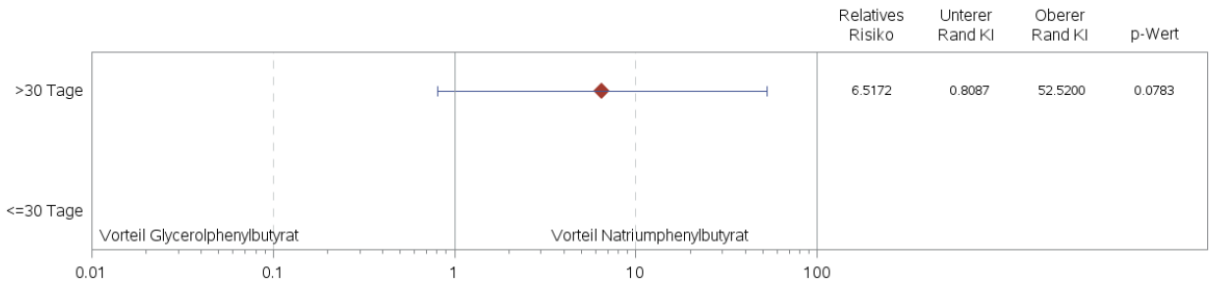

Abbildung 92: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

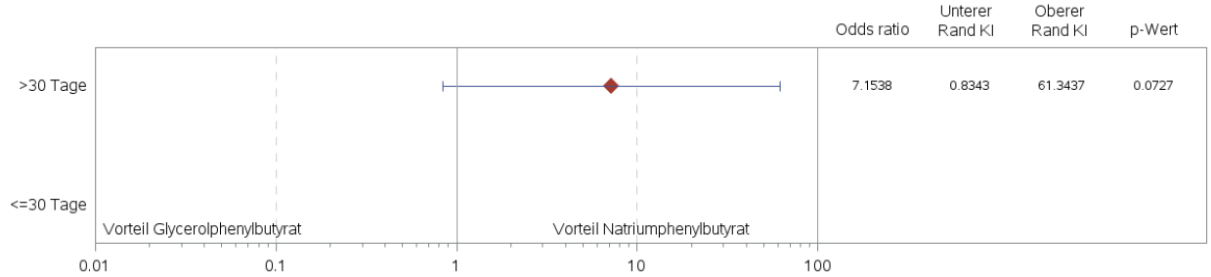

Abbildung 93: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

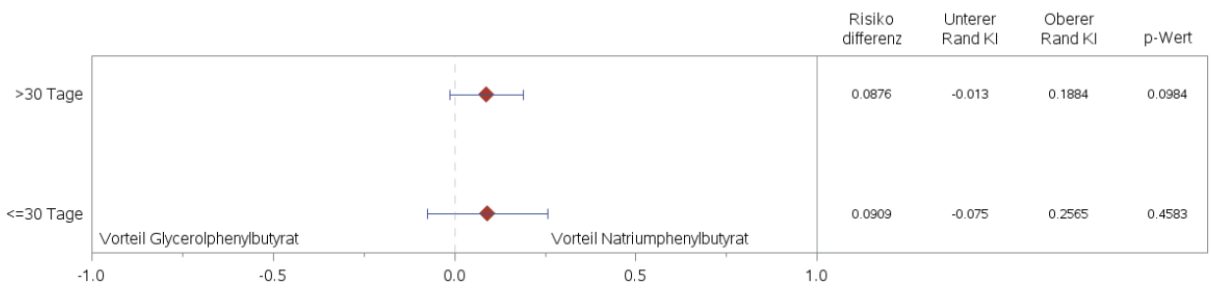

Abbildung 94: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) - Flatulenz“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.11 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Meta-Analyse							
< 12 Jahre	22	0 (0,0)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 12- < 18 Jahre	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	54	1 (1,9)	59	2 (3,4)	0,546 [0,051; 5,855] p = 0,6174	0,538 [0,047; 6,105] p = 0,6167	-0,015 [-0,092; 0,061] p = 0,9372

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

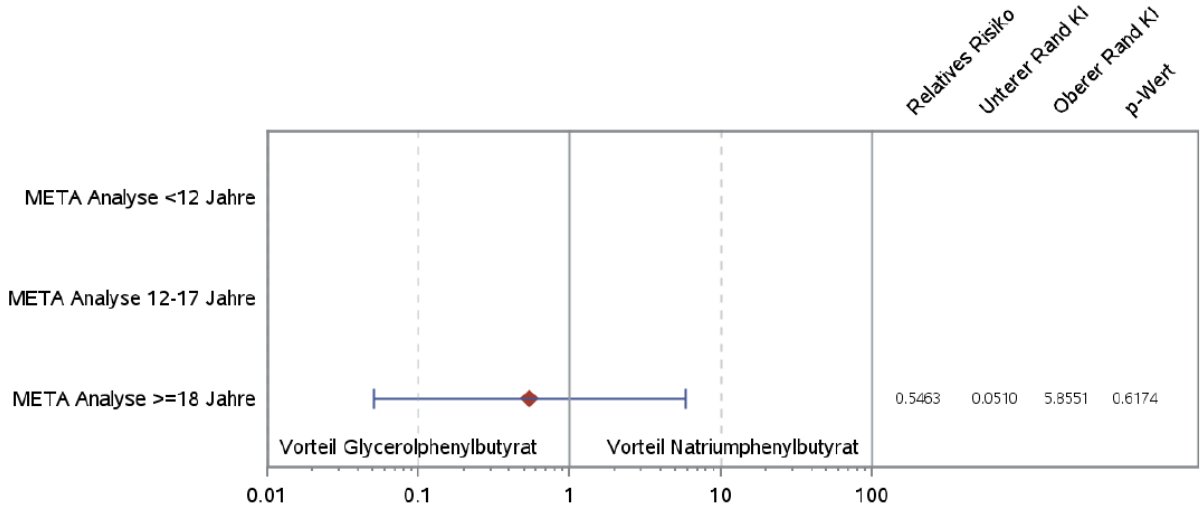

Abbildung 95: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

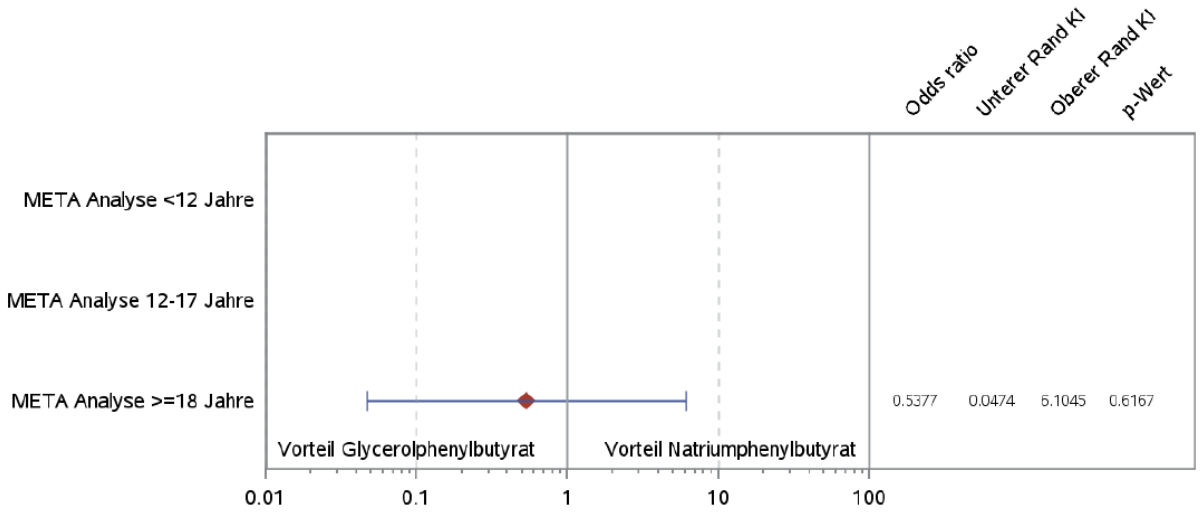

Abbildung 96: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

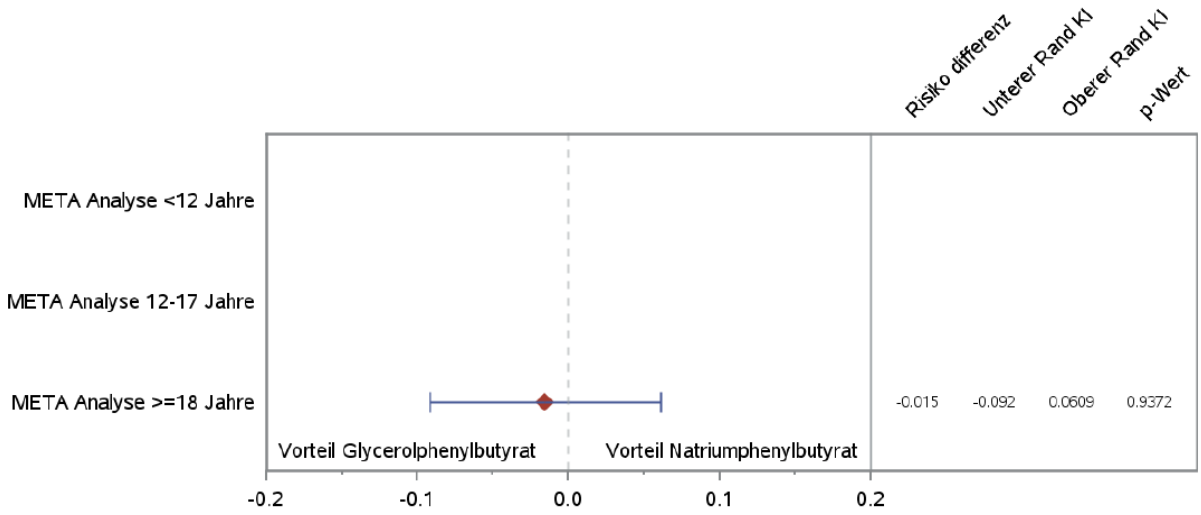

Abbildung 97: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Meta-Analyse							
≤ 30 Tage	22	0 (0,0)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
> 30 Tage	58	1 (1,7)	63	2 (3,2)	0,543 [0,051; 5,832] p = 0,6142	0,535 [0,047; 6,063] p = 0,6163	-0,015 [-0,086; 0,057] p = 0,9414

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

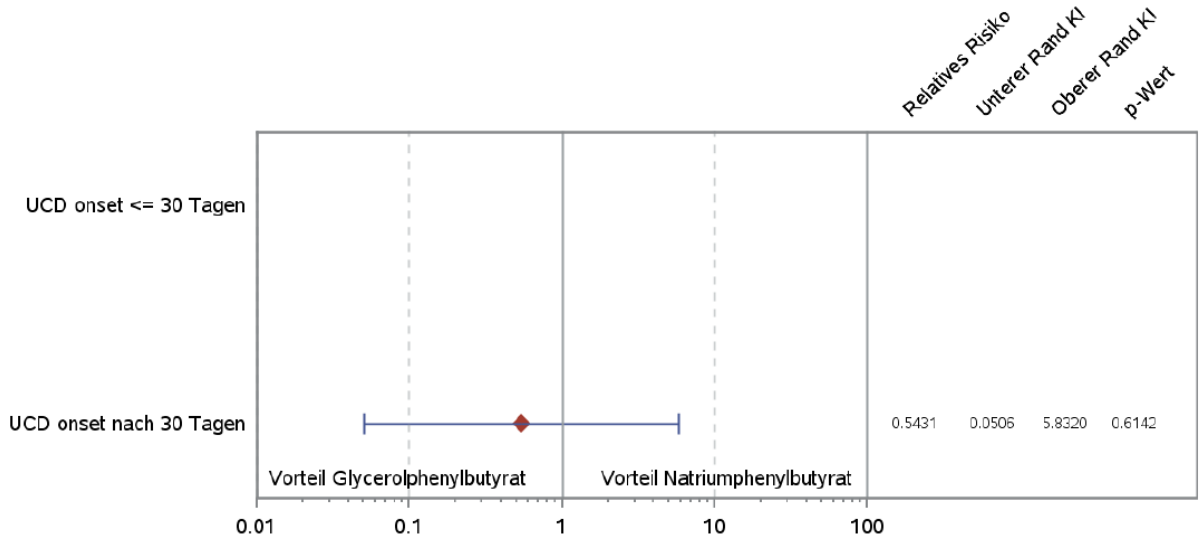

Abbildung 98: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Relatives Risiko)

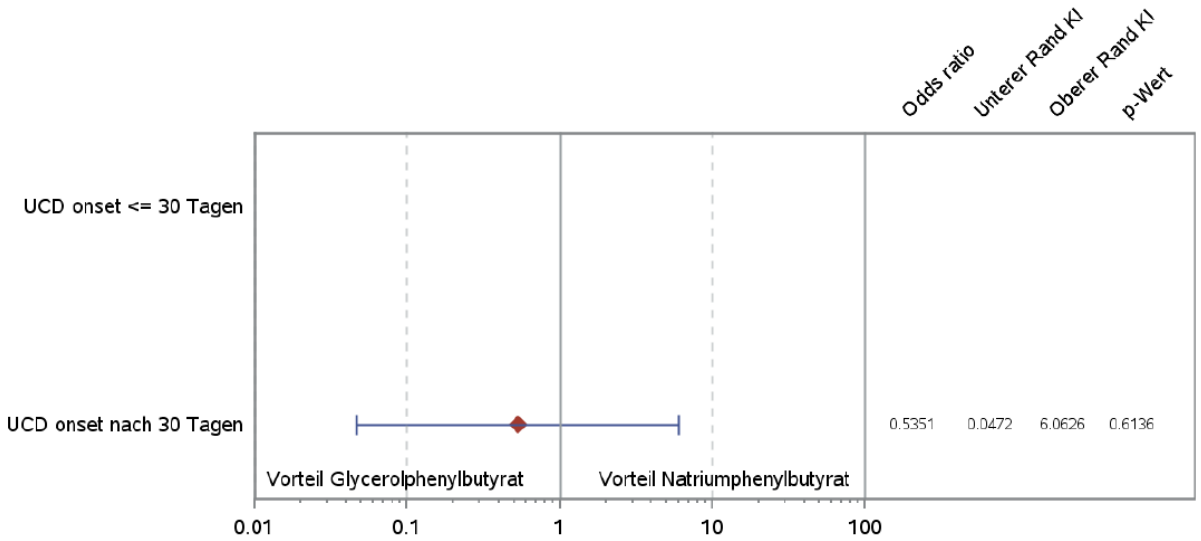

Abbildung 99: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

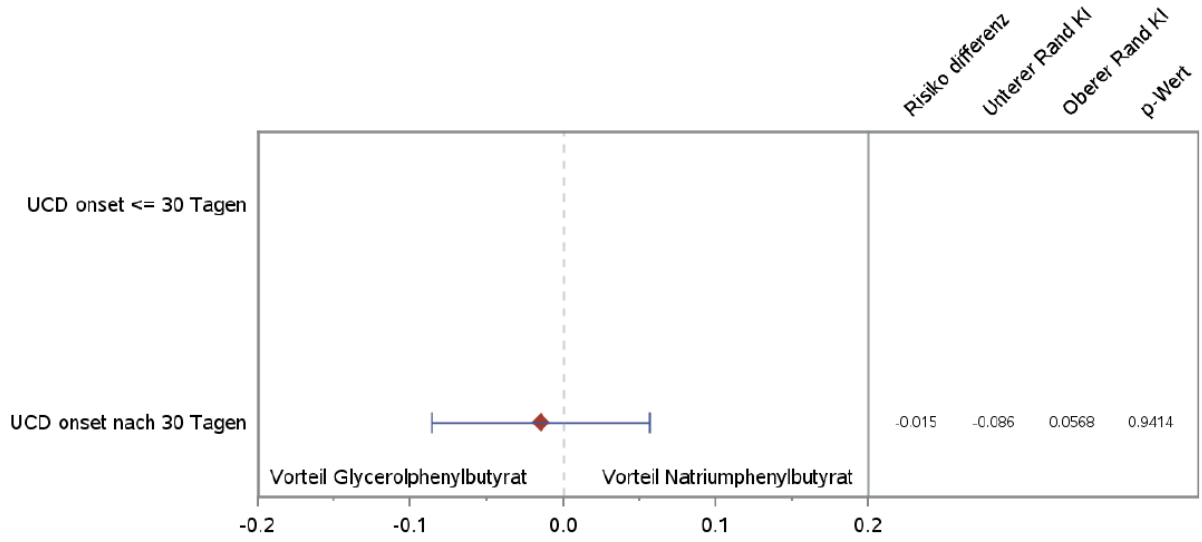

Abbildung 100: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.12 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
Meta-Analyse							
< 12 Jahre	22	0 (0,0)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 12-< 18 Jahre	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	54	0 (0,0)	59	2 (3,4)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	-0,034 [-0,098; 0,030] p = 0,4927

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

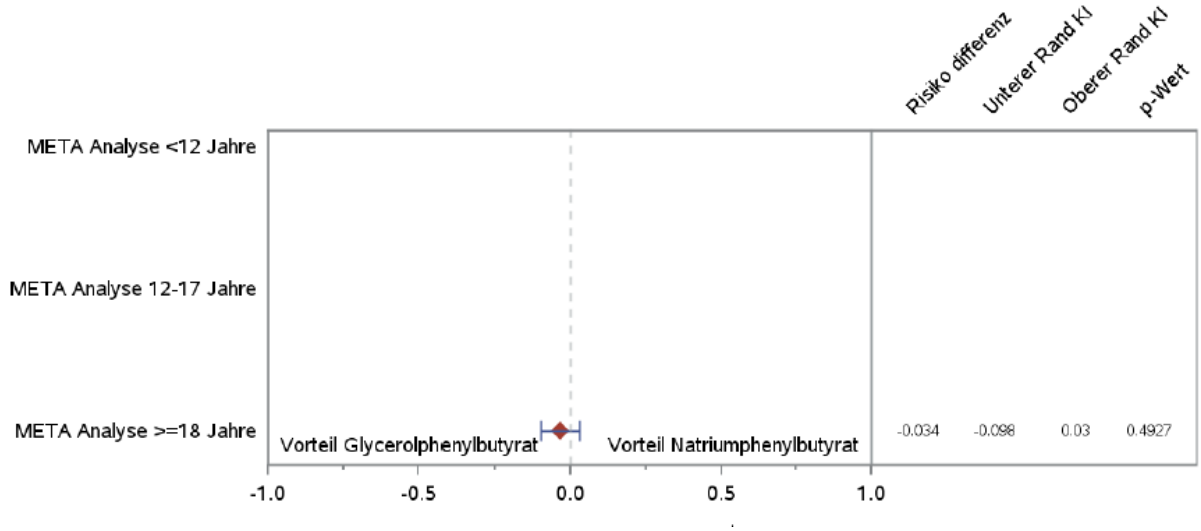

Abbildung 101: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
Meta-Analyse							
≤ 30 Tage	22	0 (0,0)	22	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
> 30 Tage	58	0 (0,0)	63	2 (3,2)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	-0,032 [-0,092; 0,028] p = 0,4917

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

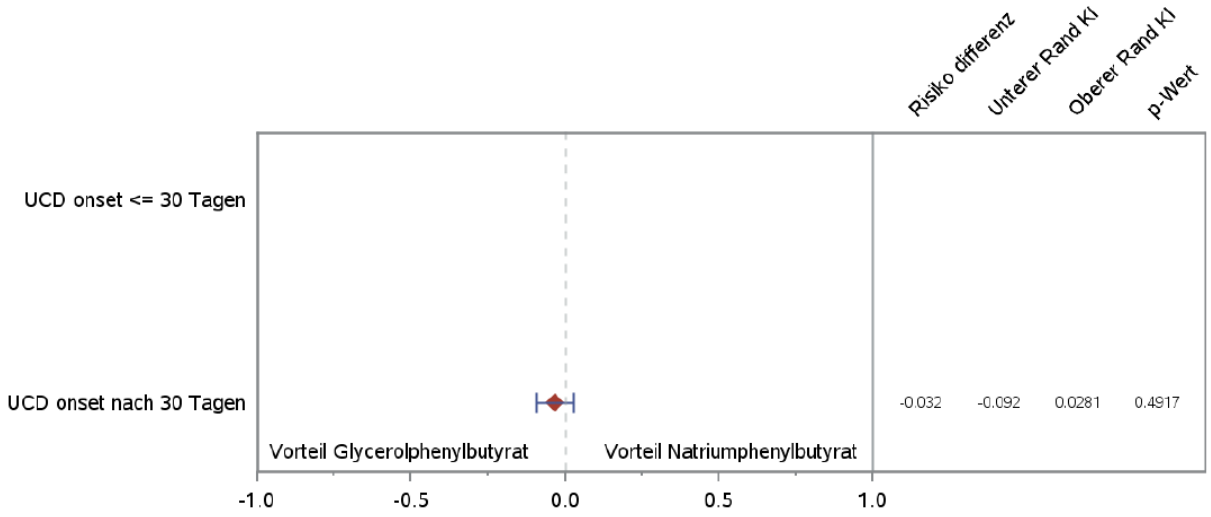

Abbildung 102: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.13 Endpunkt „Symptomatik“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT und Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]		Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
	N[a]	Mittelwert (SD)	N[a]	Mittelwert (SD)	MD (95 %-KI)	p-Wert[b]
Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	40	1,20 (1,588)	40	2,25 (2,295)	-1,05 [-1,592; -0,508]	p < 0,0001
≥ 12-< 18 Jahre	8	1,00 (1,414)	9	3,22 (4,324)	-1,88 [-5,378; 1,628]	p = 0,5000
≥ 18 Jahre	49	0,98 (1,534)	51	2,59 (3,232)	-1,67 [-2,592; -0,755]	p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

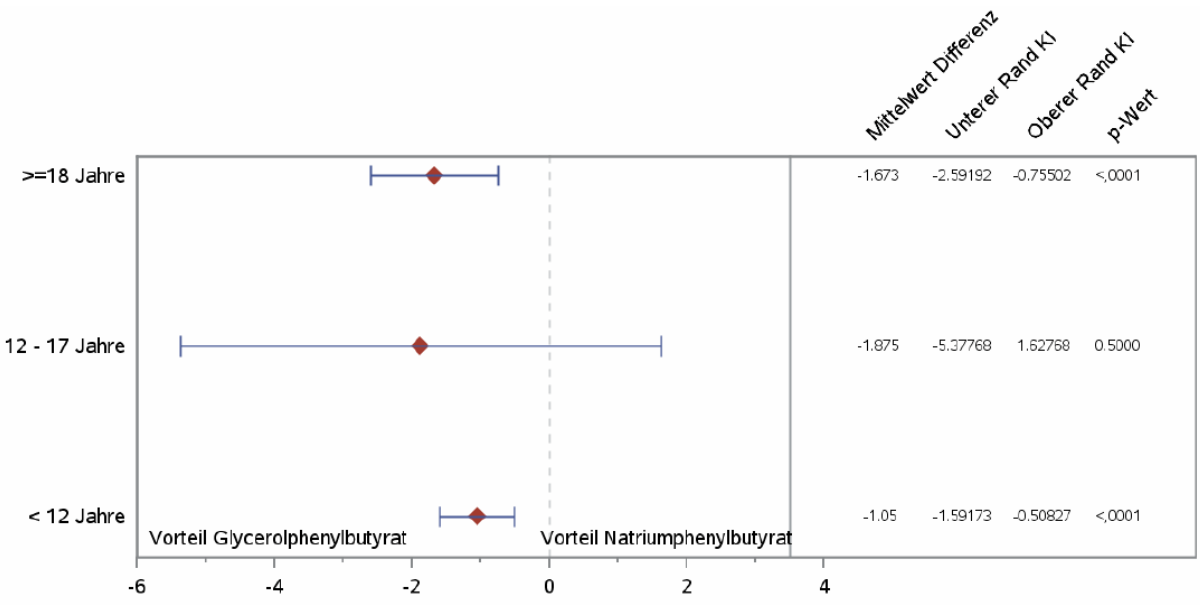

Abbildung 103: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat [Monat 3]**		**Natriumphenylbutyrat [Studienbeginn]**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**	**MD (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	28	1,07 (1,464)	30	2,17 (2,315)	-0,96 [-1,497; -0,432]	p = 0,0003
> 30 Tage	69	1,07 (1,575)	70	2,66 (3,292)	-1,62 [-2,381; -0,866]	p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
KI = Konfidenzintervall; SD = *Standard Deviation*; MD = *Mean Difference*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

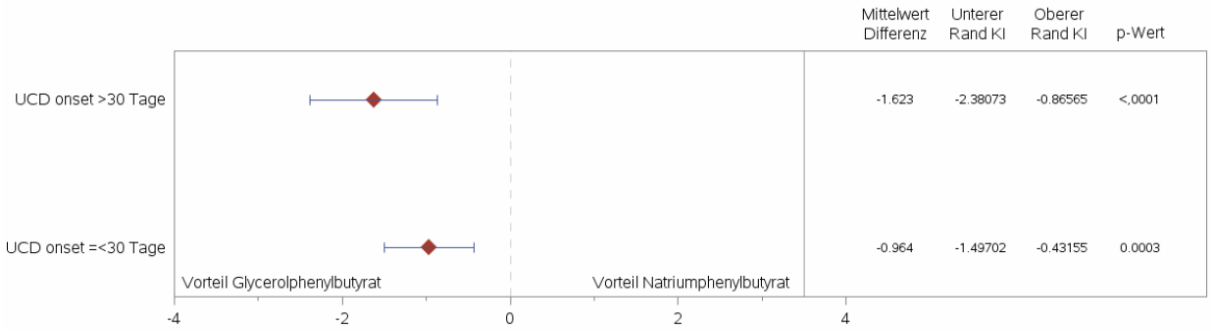

Abbildung 104: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Anzahl an Symptomen pro Patient“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	40	11 (27,5)	40	18 (45,0)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0156	-0,175 [-0,293; -0,057] p = 0,0036
≥ 12-< 18 Jahre	8	2 (25,0)	9	3 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,083 [-0,310; 0,144] p = 0,4717
≥ 18 Jahre	49	4 (8,2)	51	11 (21,6)	0,300 [0,083; 1,090] p = 0,0923	-0,134 [-0,269; 0,001] p = 0,0521

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

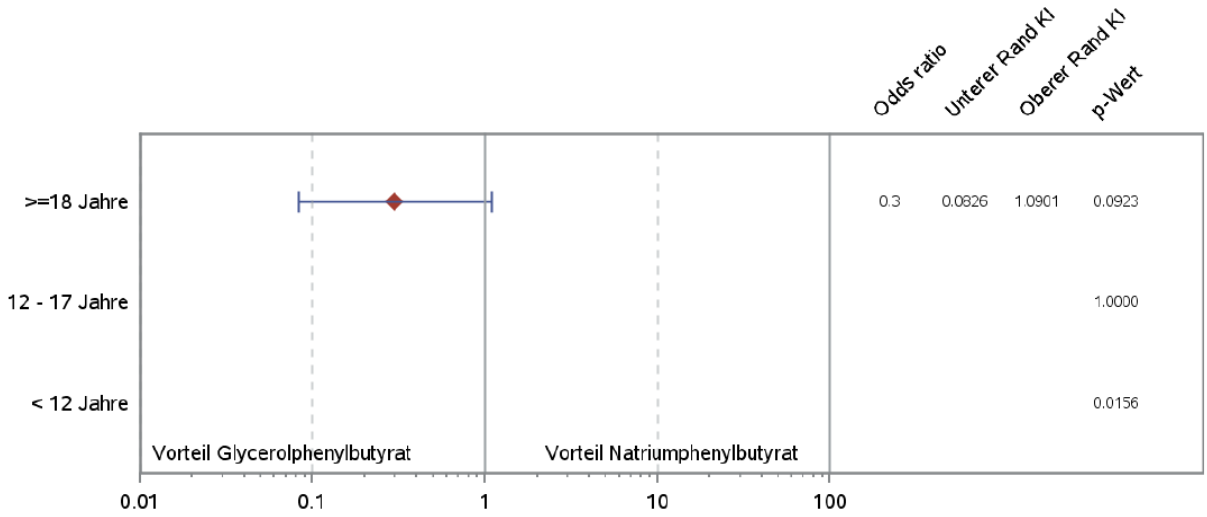

Abbildung 105: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

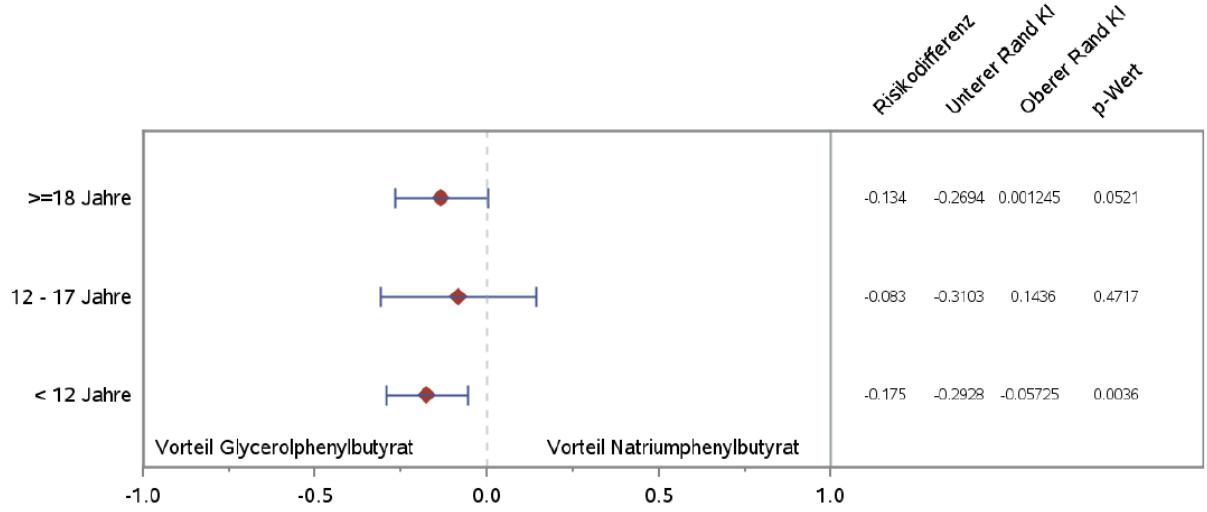

Abbildung 106: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	28	6 (21,4)	30	10 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1250	-0,119 [-0,247; 0,009] p = 0,0674
> 30 Tage	69	11 (15,9)	70	22 (31,4)	0,214 [0,062; 0,746] p = 0,0127	-0,155 [-0,265; -0,045] p = 0,0059

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

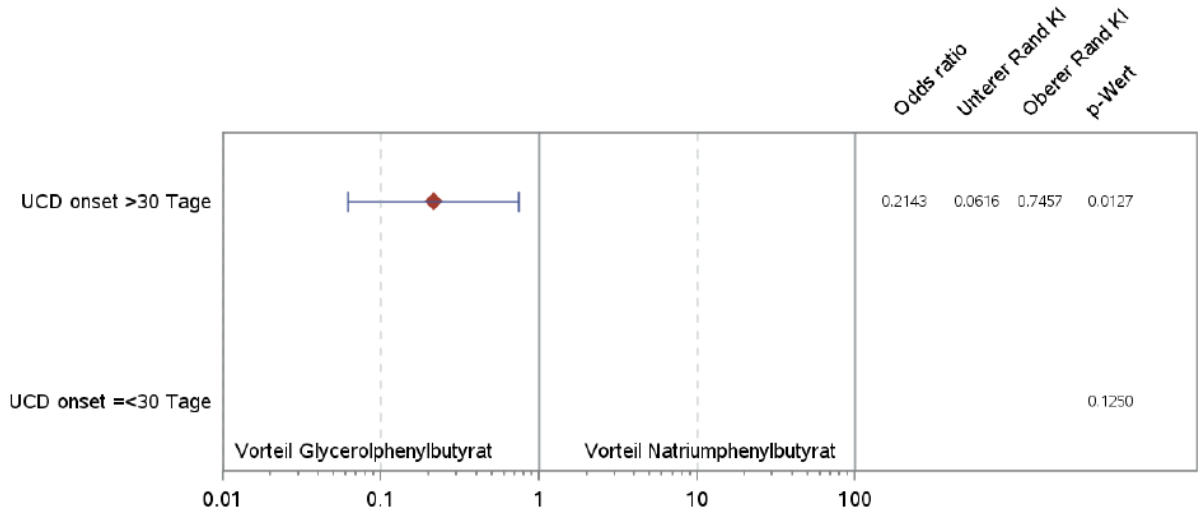

Abbildung 107: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

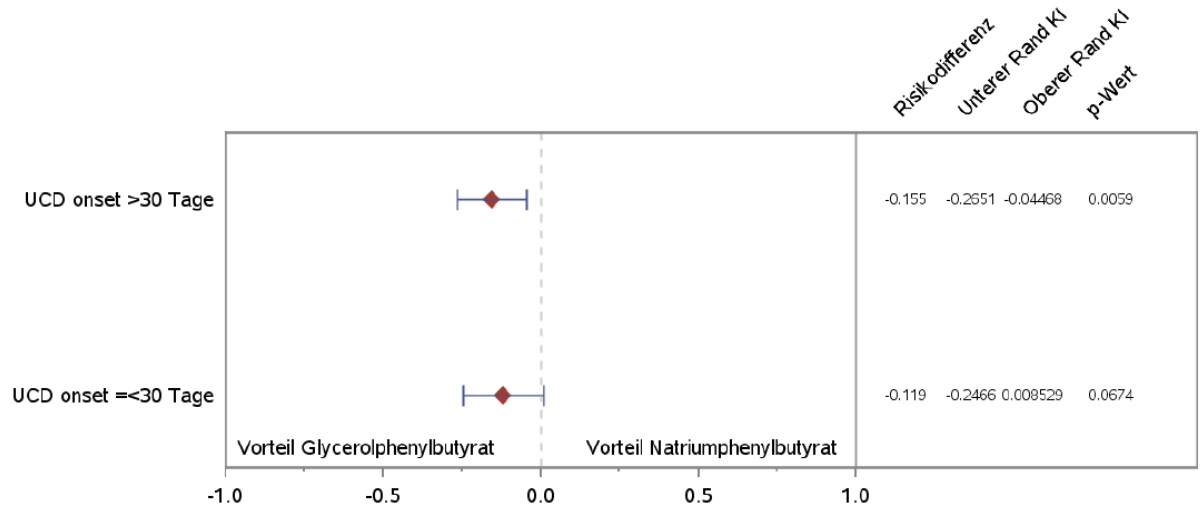

Abbildung 108: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	34	4 (11,8)	34	10 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0313	-0,176 [-0,305; -0,048] p = 0,0070
≥ 12-< 18 Jahre	8	1 (12,5)	9	3 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,208 [-0,468; 0,051] p = 0,1156
≥ 18 Jahre	49	4 (8,2)	51	16 (31,4)	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,001	-0,232 [-0,349; -0,116] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

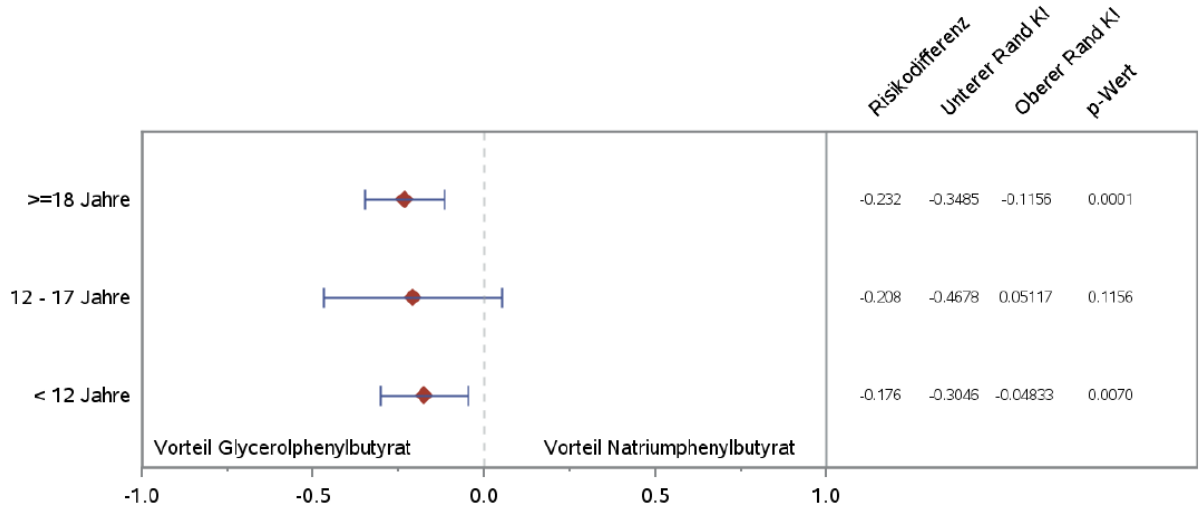

Abbildung 109: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	24	3 (12,5)	26	9 (34,6)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1250	-0,221 [-0,379; -0,064] p = 0,0059
> 30 Tage	67	6 (9,0)	68	20 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,001	-0,205 [-0,301; -0,108] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

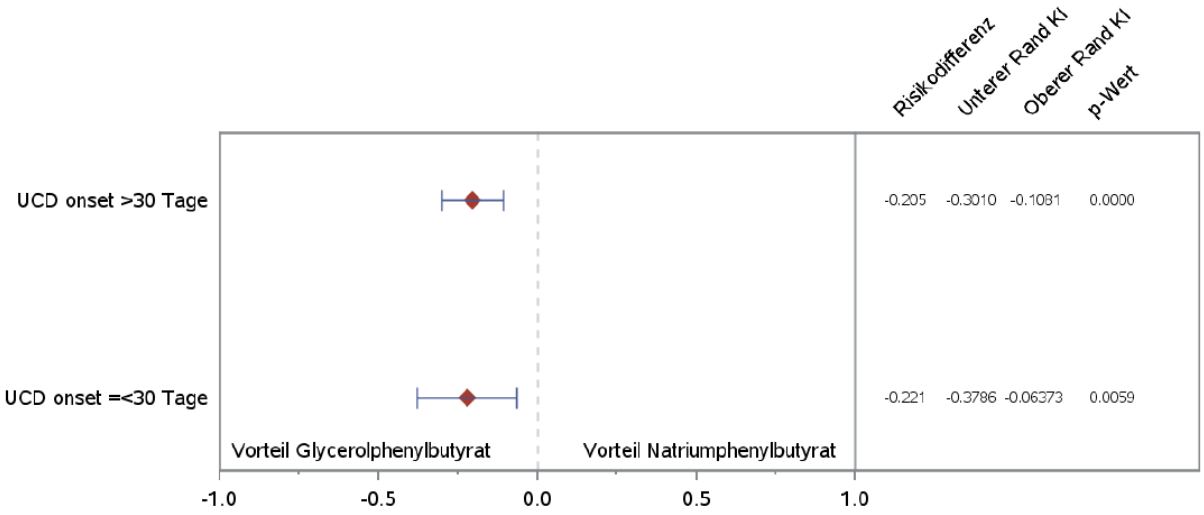

Abbildung 110: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Abdominale Schmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Übelkeit						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	30	0 (0,0)	30	5 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 12-< 18 Jahre	8	0 (0,0)	9	3 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	49	6 (12,2)	51	15 (29,4)	0,273 [0,076; 0,978] p = 0,0574	-0,172 [-0,313; -0,030] p = 0,0177

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

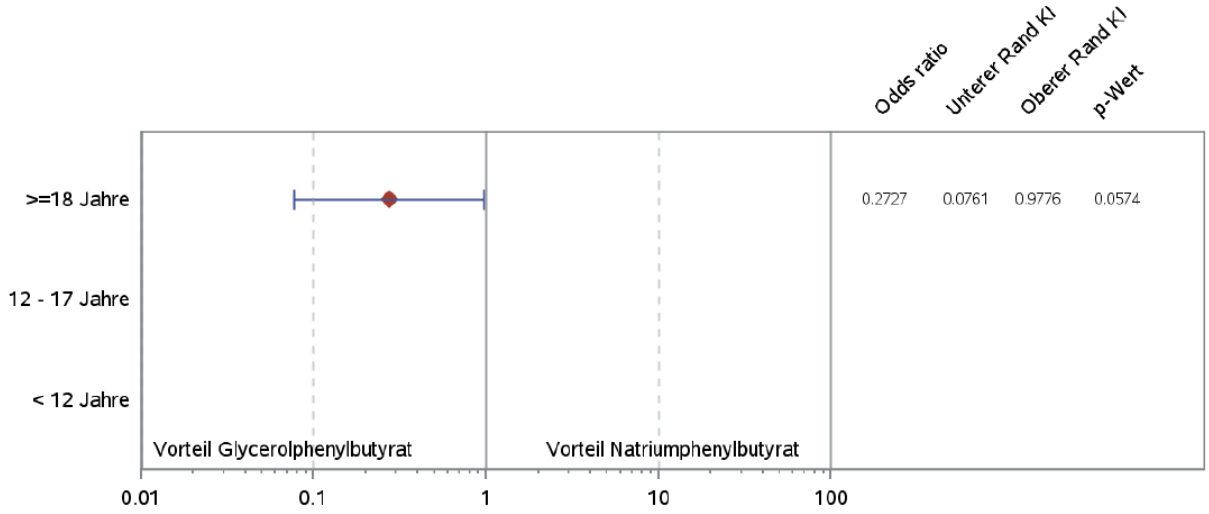

Abbildung 111: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

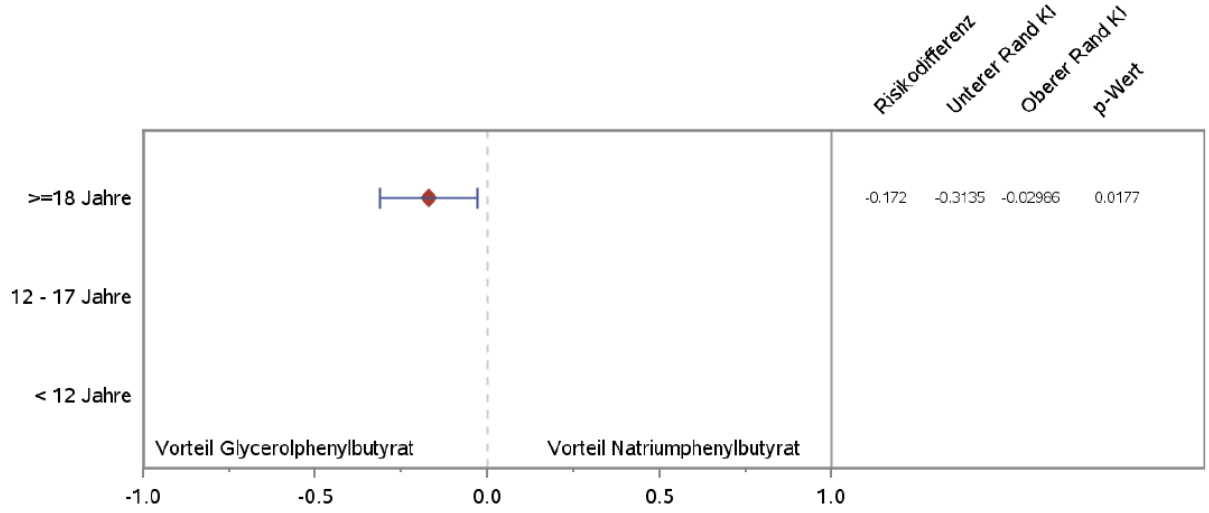

Abbildung 112: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Übelkeit						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	21	0 (0,0)	23	3 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
> 30 Tage	66	6 (9,1)	67	20 (29,9)	0,176 [0,052; 0,602] p = 0,0026	-0,208 [-0,329; -0,086] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

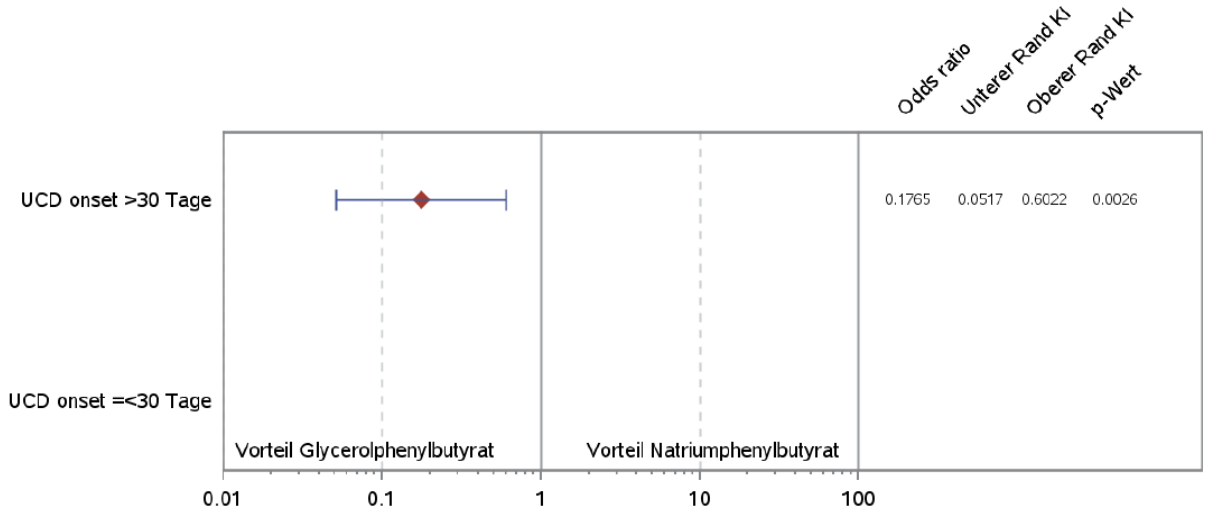

Abbildung 113: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

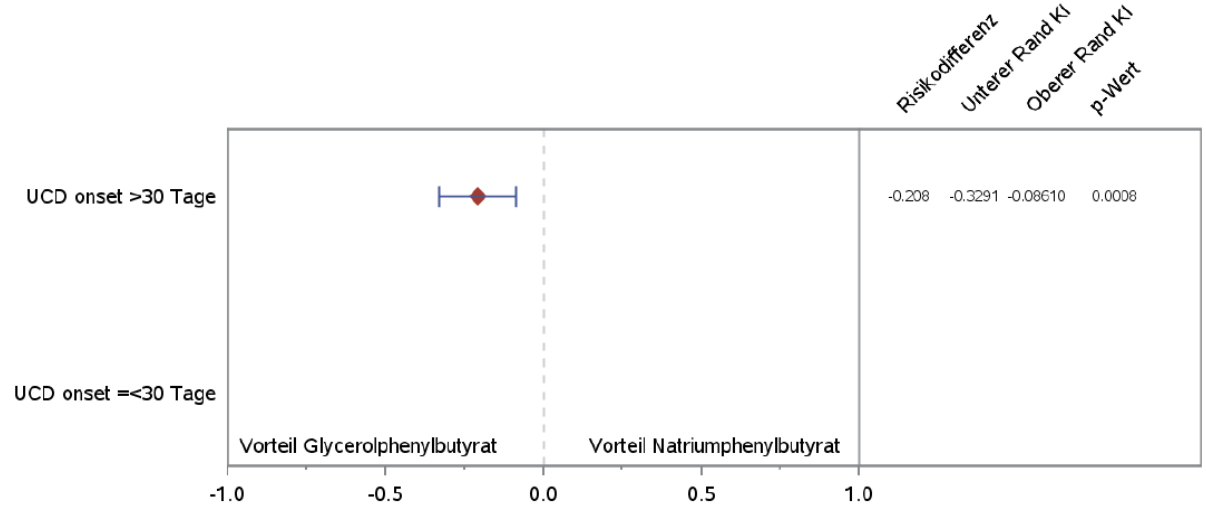

Abbildung 114: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Übelkeit“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	31	1 (3,2)	31	7 (22,6)	0,143 [0,018; 1,161] p = 0,0703	-0,194 [-0,359; -0,028] p = 0,0218
≥ 12-< 18 Jahre	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	49	2 (4,1)	51	14 (27,5)	0,143 [0,032; 0,629] p = 0,0042	-0,234 [-0,375; -0,093] p = 0,0011

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

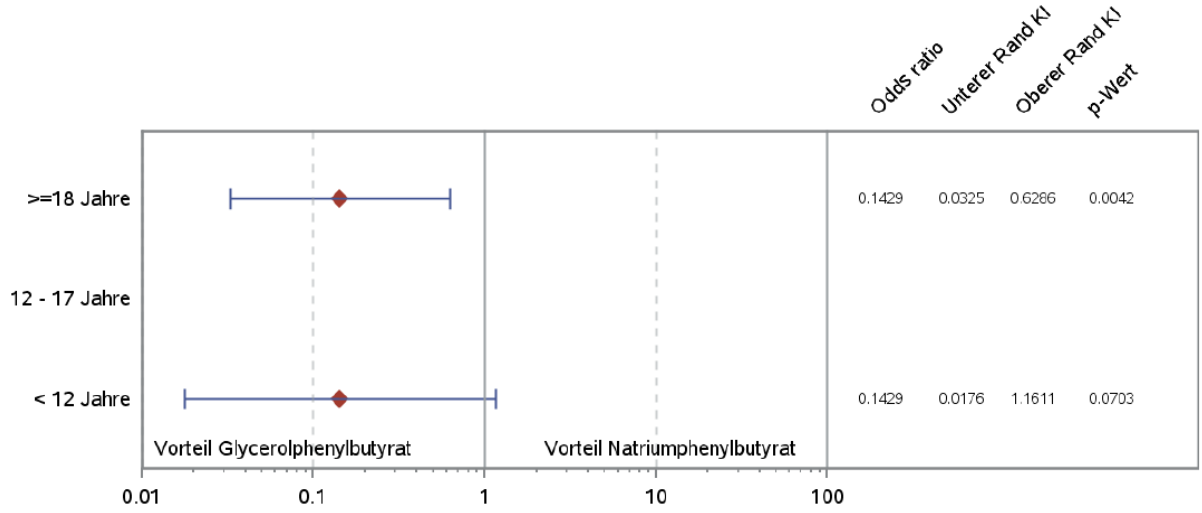

Abbildung 115: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

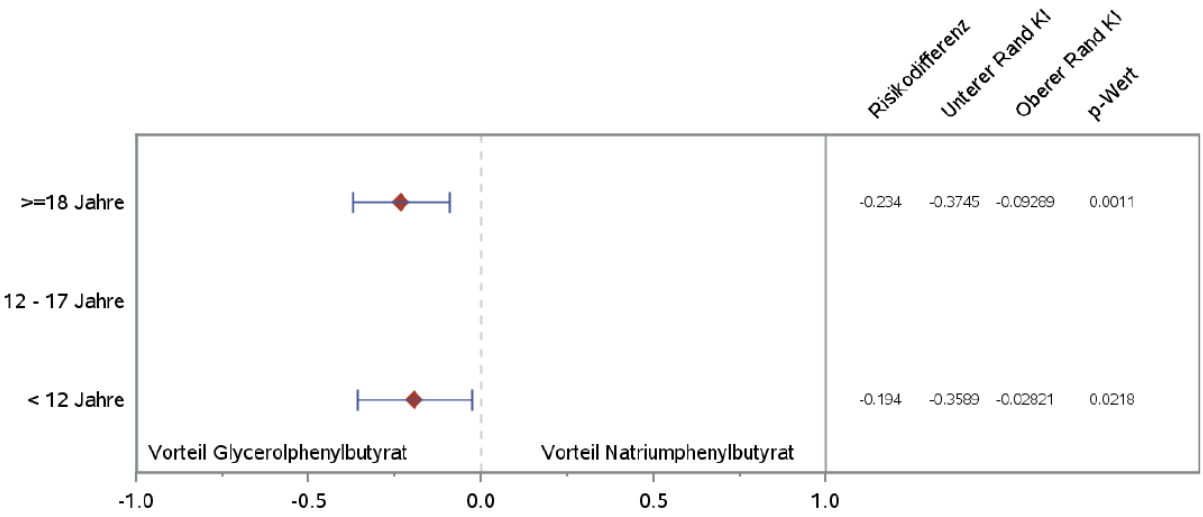

Abbildung 116: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	22	0 (0,0)	24	3 (12,5)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
> 30 Tage	66	3 (4,5)	67	19 (28,4)	0,158 [0,047; 0,534] p < 0,001	-0,238 [-0,363; -0,113] p < 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

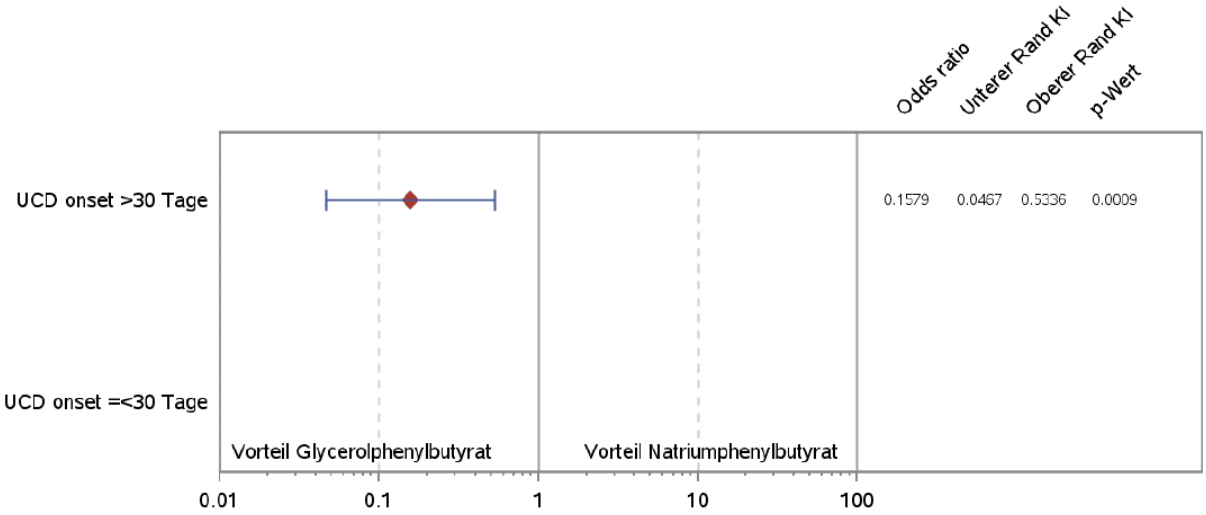

Abbildung 117: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

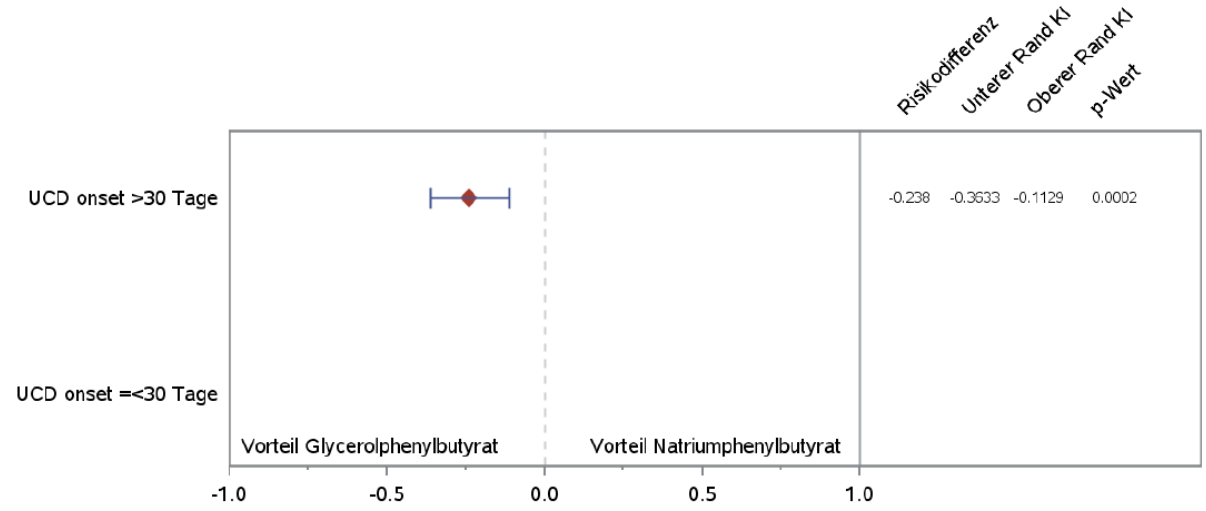

Abbildung 118: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Erbrechen						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	40	7 (17,5)	40	11 (27,5)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1250	-0,100 [-0,193; -0,007] p = 0,0350
≥ 12-< 18 Jahre	8	0 (0,0)	9	3 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
≥ 18 Jahre	49	4 (8,2)	51	10 (19,6)	0,143 [0,018; 1,161] p = 0,0703	-0,114 [-0,220; -0,009] p = 0,0328

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

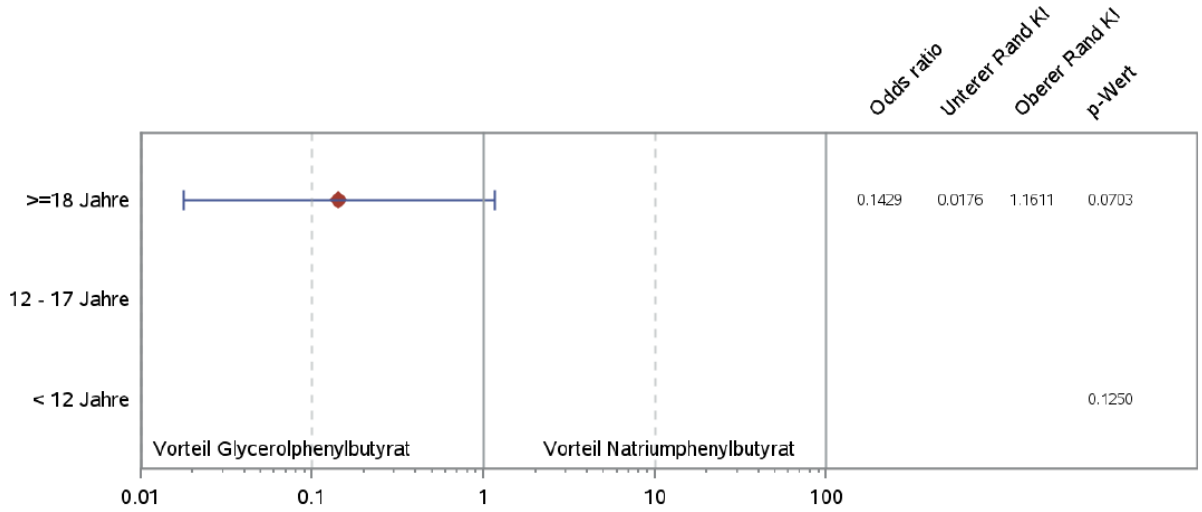

Abbildung 119: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

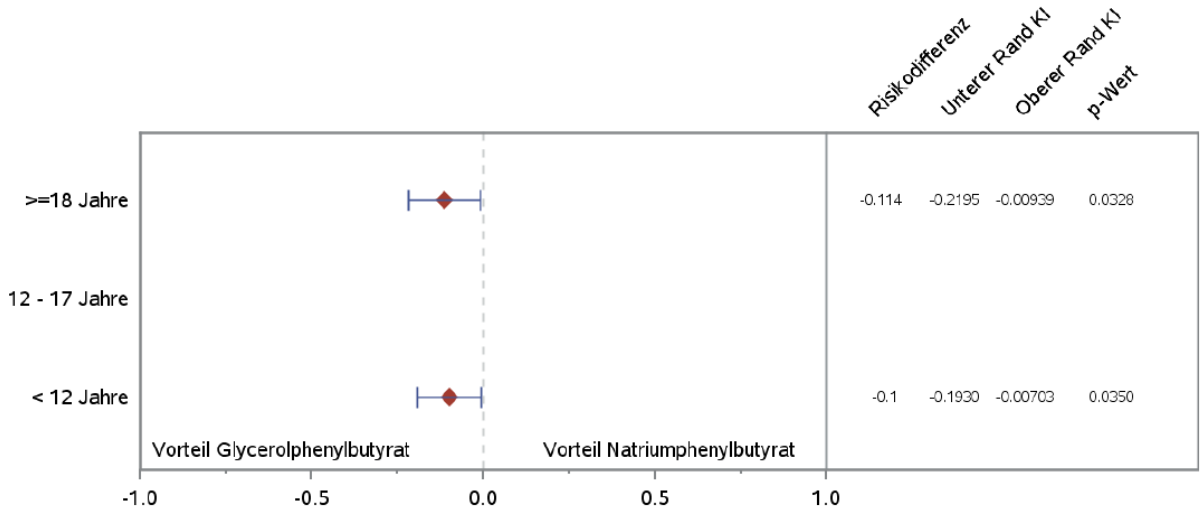

Abbildung 120: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Erbrechen						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	28	5 (17,9)	30	10 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1250	-0,155 [-0,287; -0,022] p = 0,0220
> 30 Tage	69	6 (8,7)	70	14 (20,0)	0,111 [0,014; 0,877] p = 0,0215	-0,113 [-0,198; -0,028] p = 0,0089

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

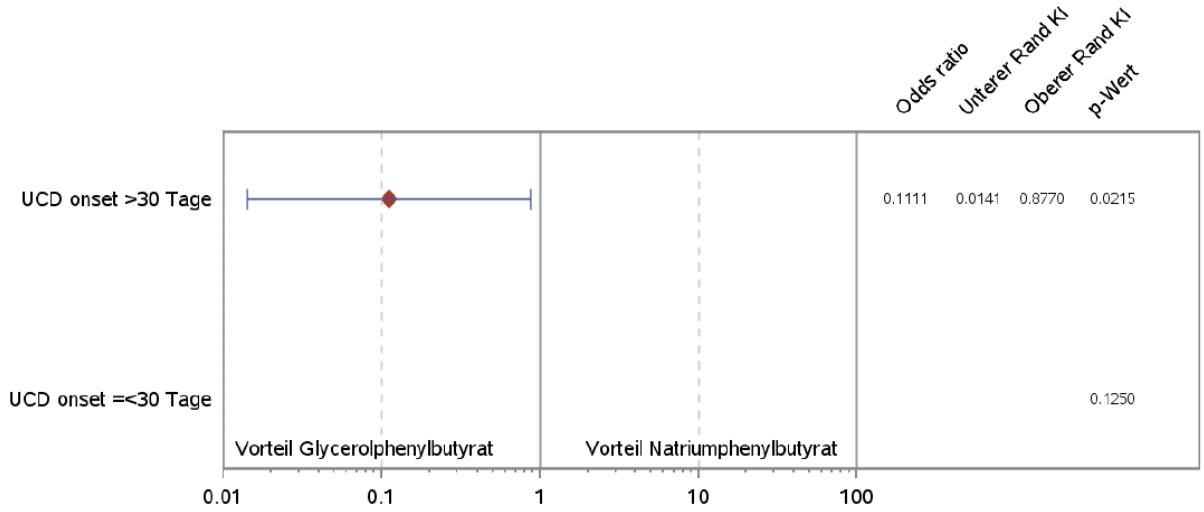

Abbildung 121: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

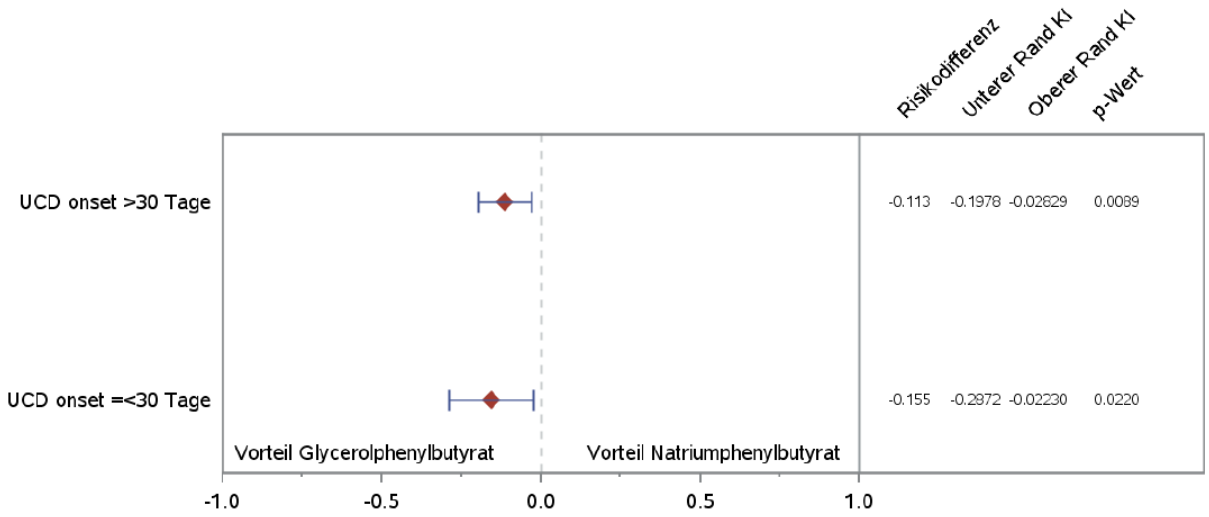

Abbildung 122: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Erbrechen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Sodbrennen						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	28	2 (7,1)	28	4 (14,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,5000	-0,071 [-0,167; 0,024] p = 0,1422
≥ 12-< 18 Jahre	8	1 (12,5)	9	3 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,208 [-0,468; 0,051] p = 0,1156
≥ 18 Jahre	49	4 (8,2)	51	11 (21,6)	0,222 [0,048; 1,028] p = 0,0654	-0,134 [-0,257; -0,011] p = 0,0333

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

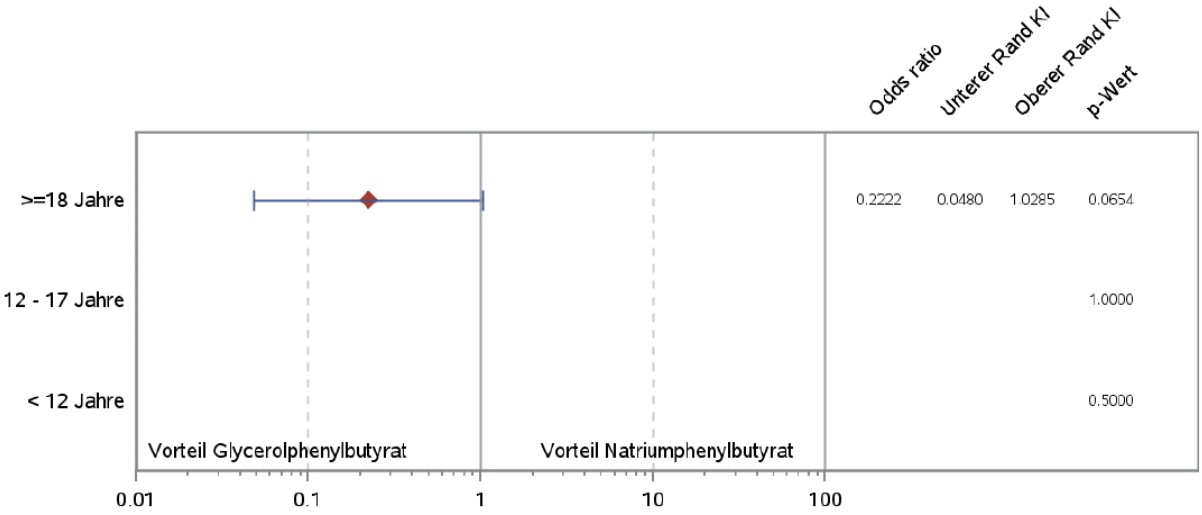

Abbildung 123: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

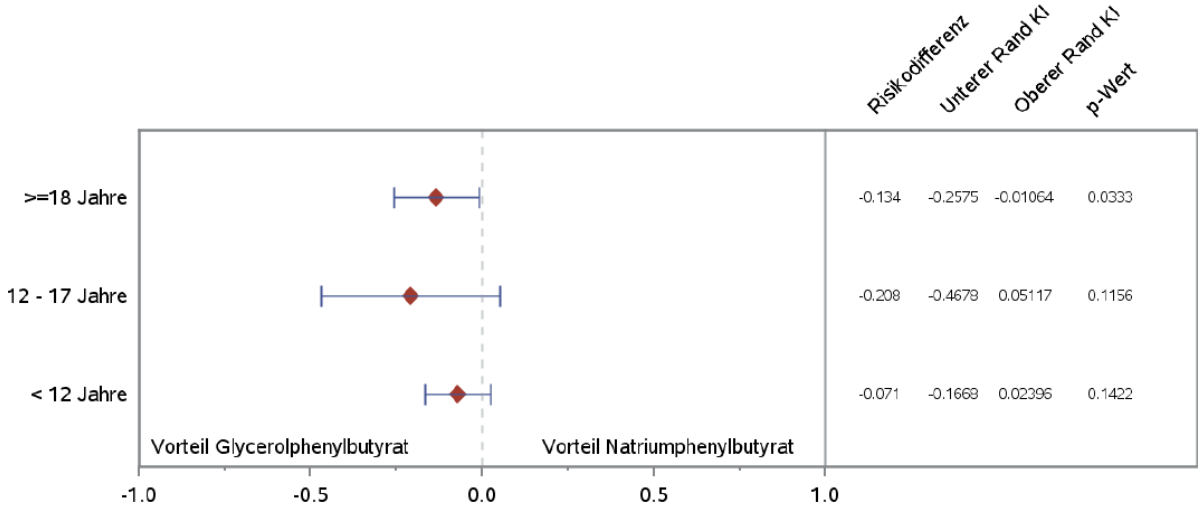

Abbildung 124: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Sodbrennen						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	19	2 (10,5)	21	4 (19,0)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,085 [-0,207; 0,037] p = 0,1701
> 30 Tage	66	5 (7,6)	67	14 (20,9)	0,182 [0,040; 0,820] p = 0,0225	-0,133 [-0,234; -0,032] p = 0,0097

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

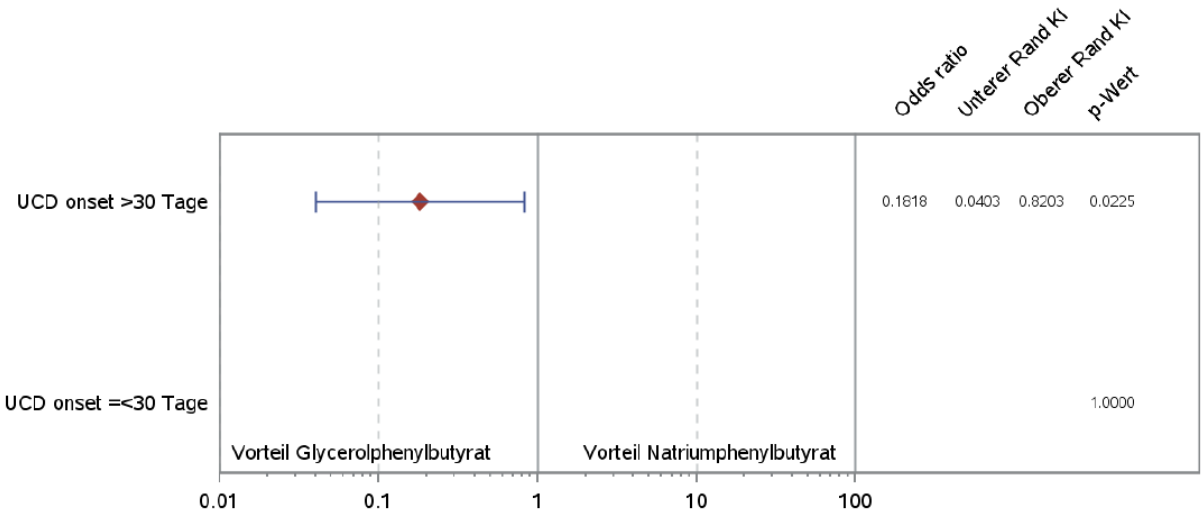

Abbildung 125: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

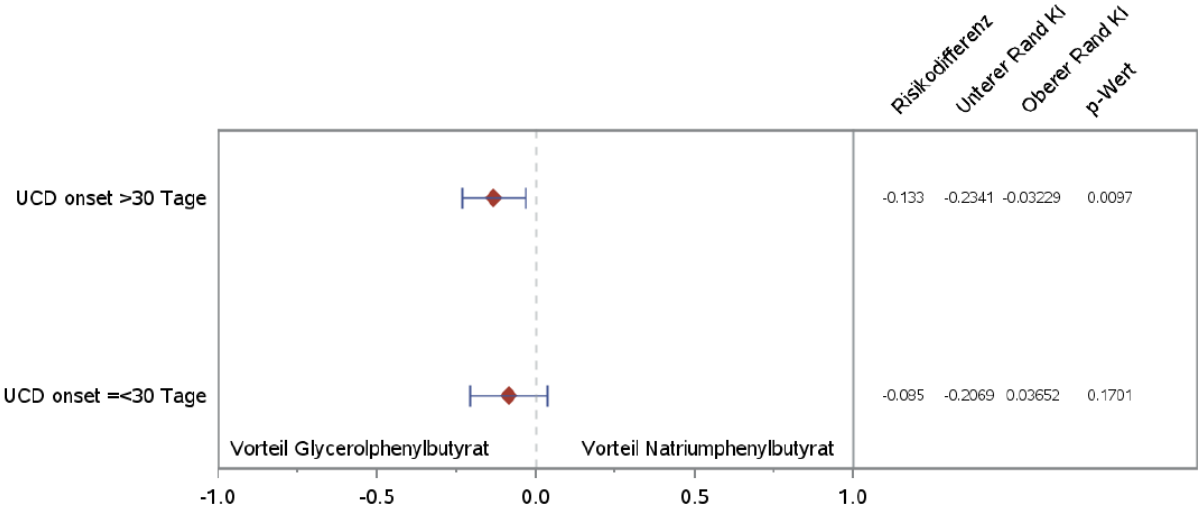

Abbildung 126: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Sodbrennen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Kopfschmerzen						
Meta-Analyse						
< 12 Jahre	27	1 (3,7)	27	3 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,5000	-0,074 [-0,173; 0,025] p = 0,1416
≥ 12-< 18 Jahre	8	1 (12,5)	9	1 (11,1)	n. b. [0,063; 15,988] p = 1,0000	0,014 [-0,315; 0,343] p = 0,9340
≥ 18 Jahre	49	5 (10,2)	51	8 (15,7)	0,400 [0,078; 2,062] p = 0,4531	-0,055 [-0,157; 0,047] p = 0,2928

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

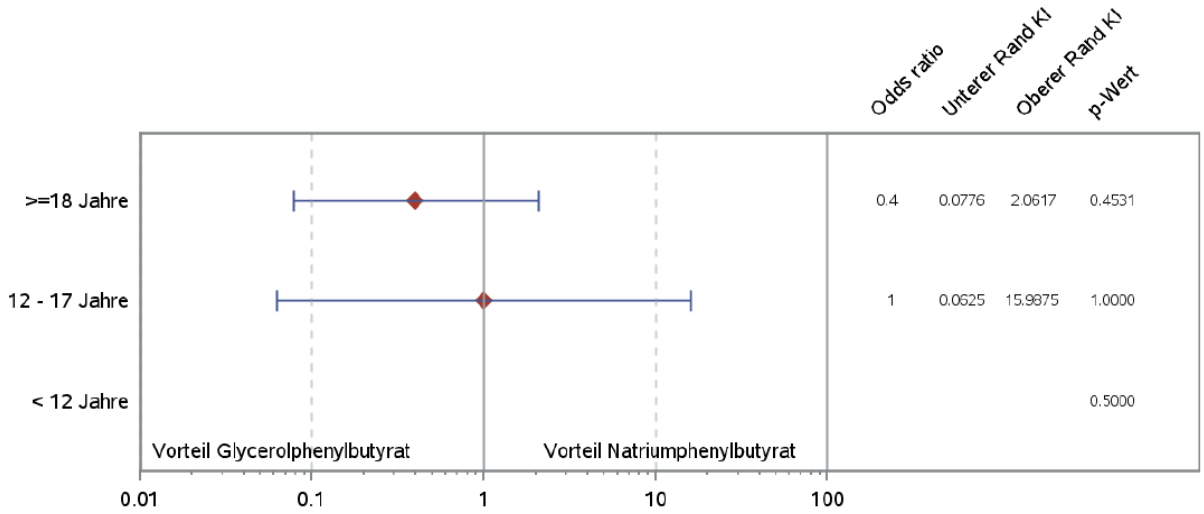

Abbildung 127: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

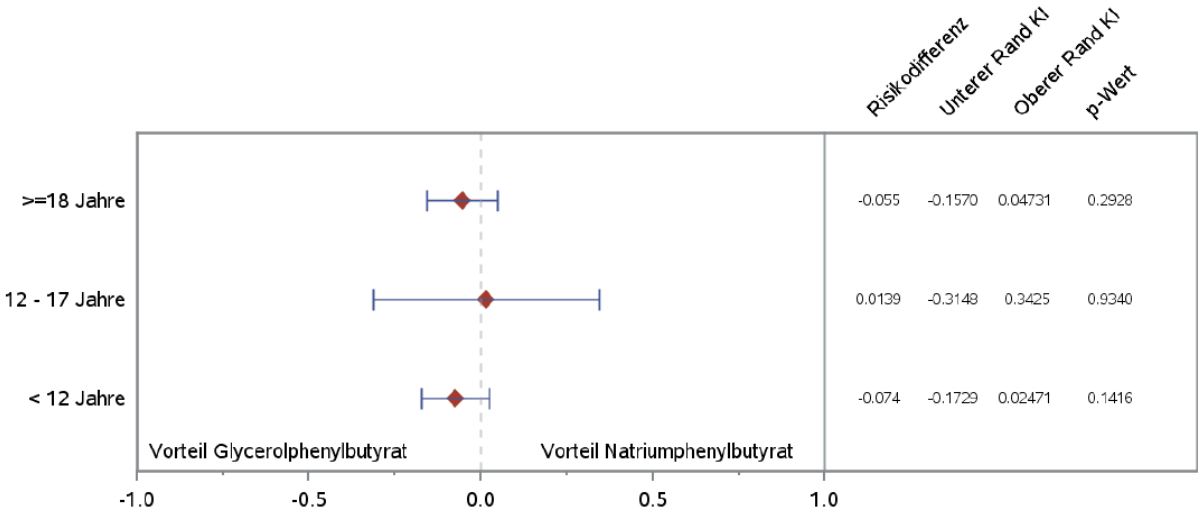

Abbildung 128: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 12 Jahre vs. ≥ 12-< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ in RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Subgruppe	**Glycerolphenylbutyrat**		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatik – Kopfschmerzen						
Meta-Analyse						
≤ 30 Tage	18	1 (5,6)	20	2 (10,0)	n. b. [n. b.; n. b.] p = 1,0000	-0,044 [-0,142; 0,053] p = 0,3718
> 30 Tage	66	6 (9,1)	67	10 (14,9)	0,429 [0,111; 1,657] p = 0,3438	-0,058 [-0,150; 0,034] p = 0,2137

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: T-Test basierend auf einem McNemar-Test
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

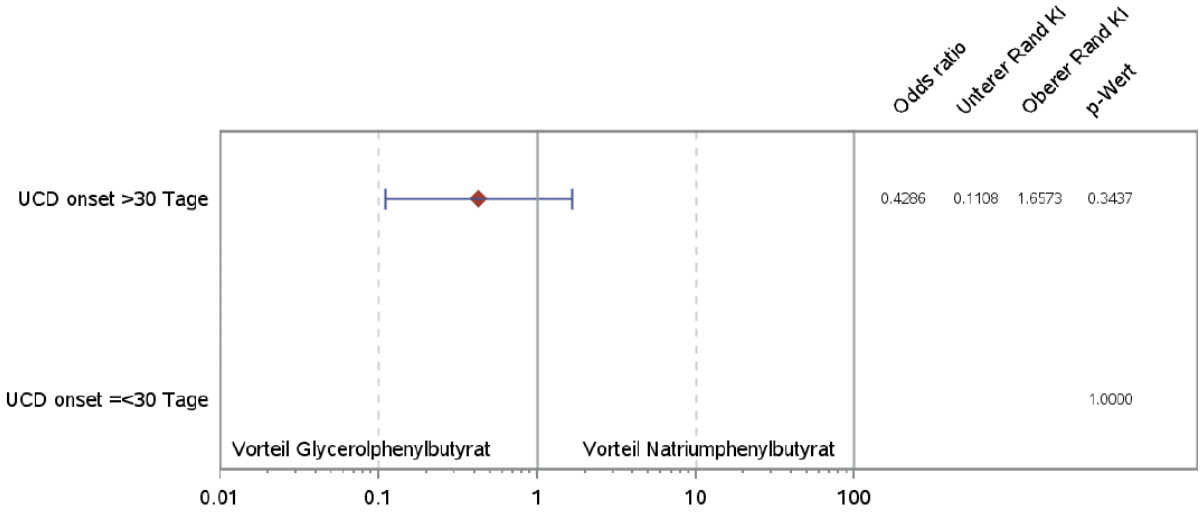

Abbildung 129: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (*Odds Ratio*)

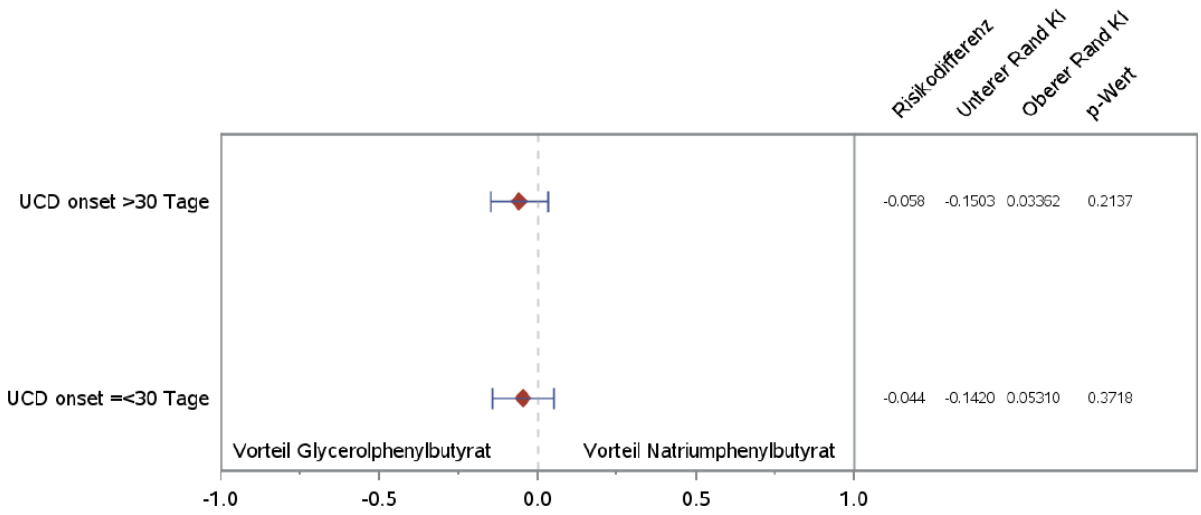

Abbildung 130: Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes (≤ 30 Tage [*early onset*] vs. > 30 Tage [*late onset*])“ für den Endpunkt „Symptomatik – Kopfschmerzen“ aus weiterer Evidenz; Glycerolphenylbutyrat versus Natriumphenylbutyrat (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT sowie weiteren vergleichenden Studien

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellten a priori definierten Subgruppenanalysen zeigten hinsichtlich der Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung, da die untersuchte Effektmodifikation („Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“) in den a posteriori definierten Subgruppenanalysen mit einer anderen Kategorisierung aufgegriffen wurden. Eine Einbeziehung der Effekte in die Gesamtschau wird daher auf Basis der a posteriori definierten Subgruppenanalysen vorgenommen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse der a posteriori definierten Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analysen und nicht der randomisierten, kontrollierten Studie HPN-100-006.

Eine Durchführung der Subgruppenanalyse zum „Alter“ wäre per se nicht möglich gewesen, da die Studie HPN-100-006 nur erwachsene Patienten umfasste. Auch eine Darstellung der Subgruppe „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ wird nicht als sinnvoll erachtet, da lediglich 5 neonatale Patienten (11,1 %) in der Studie enthalten waren. Des Weiteren wurde durch dieses Vorgehen eine maximale Patientenpopulation generiert, welche die Bewertung eines Unterschiedes zwischen der Gruppe der Kinder/Jugendlichen und Erwachsenen ermöglichte. War für einen Endpunkt keine Meta-Analyse durchführbar, wurden die Subgruppenanalysen der Vollständigkeit halber auf Basis der Einzelstudie durchgeführt.

Tabelle 4-103 zeigt, für welche Endpunkte eine Untersuchung der Effektmodifikationen („Alter“, „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“) möglich war.

Darüber hinaus konnte aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen innerhalb der Subgruppen keine konsistente Darstellung der Interaktions-p-Werte erfolgen (Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Folglich werden die Unterschiede zwischen den Subgruppenkategorien auf Basis der einzelnen Subgruppenergebnisse interpretiert und in das Gesamtergebnis einbezogen.

Gemäß den Allgemeinen Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 werden Subgruppenanlysen im Detail betrachtet, wenn eine Effektmodifikation von $p \leq 0,05$ vorliegt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017] Es ist nicht davon auszugehen, dass sich mehr als die gewöhnlich auftretenden zufälligen Effekte in den Effektmodifikationen zeigen. Zudem unterliegen die Subgruppenanalysen den bekannten Einschränkungen, sodass die Ergebnisse aufgrund drei wesentlicher Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren sind: [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

- *„Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein muss. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine der Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.*

- *Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.*

- *Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen: Erfolgte die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal stratifiziert, so könnten sich die Behandlungsgruppen bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden [134,633]. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede zwischen Subgruppen allein durch diese Imbalance bedingt sein können.*

- *Effektmodifikation durch mehr als 1 Subgruppenmerkmal (Wechselwirkung höherer Ordnung): Liegt für einen Endpunkt beispielsweise ein Unterschied sowohl zwischen 2 Altersgruppen als auch zwischen Männern und Frauen vor, so ist zur Interpretation eine Auswertung separat für jede Altersgruppe und getrennt für Männer und Frauen nötig (also eine Analyse zu 4 Subgruppen). Eine solche Auswertung liegt jedoch selten vor."*

- „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut"

Für das Merkmal „Alter" fand sich innerhalb der Subgruppenanalyse „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut" nur in der Altersgruppe ≥ 18 Jahren der signifikante Vorteil der Hauptebene zugunsten von Glycerolphenylbutyrat wieder (Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,85 (95 %-KI [0,740; 0,984])). Für die Alterskategorien < 12 Jahre (p = 0,0056; oberer Rand KI = 1,001) und ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre (p = 0,2500) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da jedoch das Verhältnis der geometrischen Mittel in den Alterskategorien < 12 Jahre und ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre besser ausfällt als in der Gruppe ≥ 18 Jahre und die Konfidenzintervalle deutliche Überschneidungen aufweisen, wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulationen auf die Subgruppenanalysen ausgegangen. Dies wird unterstützt durch die Zusammenfassung der Alterskategorien < 12 Jahre und ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre, bei denen sich insgesamt wieder ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat zeigt (Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,79 (95 %-KI [0,647; 0,955]), p = 0,001).

Auch für die Effektmodifikation „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes" wird kein Unterschied zwischen den Subgruppenausprägungen angenommen. Zwar konnte der signifikante Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat nur noch bei den *late onset* Patienten beobachtet werden, jedoch zeigen sich Überschneidungen der Konfidenzintervalle in großen Bereichen. Darüber hinaus ergab sich für die *early onset* Patienten ein besserer Punktschätzer zugunsten von Glycerolphenylbutyrat, welcher sich durch die geringere Anzahl an Patienten wahrscheinlich nicht in einer Signifikanz widerspiegeln konnte.

- „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“

Für den Endpunkt „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ ergab sich für die Subgruppe „Alter“ lediglich in der Alterskategorie < 12 Jahre ein signifikanter Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (MD = -9,92 (95 %-KI [-18,346; -1,490]), p = 0,0233). In den weiteren Alterskategorien zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen (≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,1741; ≥ 18 Jahre: p = 0,1359). Die Alterskategorie ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre umfasste jedoch nur 4 Patienten, weshalb die Aussagekraft limitiert ist.

In der Subgruppenkategorie „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ zeigten die Patienten ≤ 30 Tage unter Glycerolphenylbutyrat das signifikante Ergebnis der Hauptebene (MD = -10,31 (95 %-KI [-18,737; -1,888]), p = 0,0188). Für die Patienten mit einem *late onset* (> 30 Tage) konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden (p = 0,0937).

Insgesamt zeigt sich für das Merkmal „Alter“ der signifikante Unterschied der Hauptebene zugunsten von Glycerolphenylbutyrat nur noch für die Alterskategorie „< 12 Jahre“. Die Alterskategorien „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ und „≥ 18 Jahre“ zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Mittelwertdifferenzen der Alterskategorien „< 12 Jahre“ und „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ sind vergleichbar, jedoch umfasst die Gruppe „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ lediglich 4 Patienten pro Behandlungsarm wodurch das Konfidenzintervall breiter wird und sich dadurch auch keine Signifikanz mehr ergibt. Fasst man beide Alterskategorien zusammen (alle pädiatrischen Patienten) lässt sich wieder der signifikante Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (p = 0,009) beobachten. [ISE] Auch der Effektschätzer der Alterskategorie „≥ 18 Jahre“ zeigt einen Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat und alle Konfidenzintervalle zeigen eine deutliche Überlagerung. Diesbezüglich sind keine Unterschiede zwischen den Alterskategorien anzunehmen.

Für das Merkmal „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ kann die signifikante Überlegenheit von Glycerolphenylbutyrat nur noch in der Gruppe ≤ 30 Tage beobachtet werden. Für die Patienten mit einem Beginn der Erkrankung > 30 Tage ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Interventionen. Jedoch zeigt sich auch in der Gruppe > 30 Tage ein Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Die Konfidenzintervalle der „early“ und „late onset“-Patienten überschneiden sich deutlich. Es sind daher keine Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen anzunehmen.

- „Exekutive Funktionen (BRIEF)“

Hinsichtlich des Endpunkts „exekutive Funktionen (BRIEF)“ konnten für den Verhaltensregulations-Index (< 12 Jahre: p = 0,2506; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,0609), den kognitiven Regulations-Index (< 12 Jahre: p = 0,0156; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,0089) sowie den exekutiven Gesamtwert (< 12 Jahre: p = 0,0180; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,0237) keine Unterschiede zwischen der Alterskategorien festgestellt werden. Auch für die Effektmodifikation „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ zeigten sich für den Verhaltensregulations-Index keine Unterschiede (≤ 30 Tage: p = 0,3535; > 30 Tage: p = 0,0633). Innerhalb der Auswertungen zum kognitiven Regulations-Index und exekutiven Gesamtwert konnte bei den Patienten mit einem späten Ausbruch der Erkrankung (> 30 Tage) eine signifikante Verbesserung unter Glycerolphenylbutyrat beobachtet werden (Kognitiver Regulations-Index: p = 0,0021; exekutiver Gesamtwert: p = 0,0036). Die Behandlungen wiesen für die Gruppe ≤ 30 Tage keine Unterschiede auf (Kognitiver Regulations-Index: p = 0,1331; exekutiver Gesamtwert: p = 0,1873). Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da die *Power* auf Basis von lediglich 4 Patienten sehr gering ist.

Insgesamt lassen sich für den Endpunkt „exekutive Funktionen (BRIEF)“ keine Unterschiede hinsichtlich des Alters feststellen. Für den kognitiven Regulations-Index sowie den exekutiven Gesamtwert geben beide Alterskategorien den signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat von der Hauptebene wider. Der Trend beider Alterskategorien zugunsten von Glycerolphenylbutyrat für den Verhaltensregulations-Index zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Bezug auf den Verhaltensregulations-Index für das Merkmal „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ konnte der Vorteil von Glycerolphenylbutyrat nicht mehr beobachtet werden. Beide Subgruppenausprägungen zeigten jedoch einen Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Hinsichtlich des kognitiven Regulations-Index und des exekutiven Gesamtwertes ergab sich der signifikante Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat nur noch in der Gruppe > 30 Tage. Die Gruppe ≤ 30 Tage umfasste jedoch nur 4 Patienten pro Behandlungsarm, wodurch die Power zu gering ist, um eine Signifikanz zu erzielen. Es ist davon auszugehen, dass keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, da die Subgruppenkategorie ≤ 30 Tage einen Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat zeigt.

- „Exekutive Funktionen (BRIEF-P)“

Bezüglich des Endpunkts „exekutive Funktionen (BRIEF-P)“ konnten keine Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen ≤ 30 Tage (p = 0,1690) vs. > 30 Tage (p = 0,3789) beobachtet werden. Auch in den Subgruppenkategorien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

- „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“

Hinsichtlich des Endpunkts „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ zeigte sich lediglich für die Absolute Risikoreduktion der Gruppe ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre ein signifikanter Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (< 12 Jahre: p = 0,1796 [OR]/p = 0,0974 [ARR]; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,2500 [OR]/p = 0,0339 [ARR]; ≥ 18 Jahre: p = 0,7266 [OR]/p = 0,4773 [ARR]). Da der signifikante Unterschied nur für einen Effektschätzer vorliegt und alle Punktschätzer einen Vorteil von Glycerolphenylbutyrat zeigen, werden keine Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen angenommen.

Während bei der Effektmodifikation „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ die Patienten ≤ 30 Tage von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat profitierten (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p = 0,0020; ARR = -0,333 (95 %-KI [-0,502; -0,165]), p < 0,001), zeigte sich für die Subgruppenausprägung > 30 Tage kein Unterschied zwischen den Behandlungen (OR: p = 1,0000; ARR: p = 0,7962). Der signifikante Unterschied der Hauptebene fand sich nur noch bei der Gruppe ≤ 30 Tage. In der Gruppe > 30 Tage (70 % der Studienpopulation) traten unter beiden Behandlungen in etwa gleich viele Ereignisse auf.

- „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“

Die Analyse der Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ ergab einen signifikanten Unterschied für die Altersgruppe < 12 Jahre zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (MD = -0,40 (95 %-KI [-0,688; -0,112]), p = 0,0089). Für die Altersgruppen „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ (p = 0,2500) und „≥ 18 Jahre“ (p = 0,3799) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Somit konnte der signifikante Unterschied der Hauptebene von Glycerolphenylbutyrat lediglich in der Altersgruppe „< 12 Jahre“ beobachtet werden. Die Gruppe der 12–18 jährigen (9 Patienten) sowie der ≥ 18 jährigen zeigten einen Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Auch die Konfidenzintervalle ergaben Überschneidungen, weshalb keine Unterschiede zwischen den Alterskategorien angenommen werden.

Auch die Patienten mit einem Beginn des Harnstoffzyklusdefektes ≤ 30 Tage zeigten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu den Patienten der Natriumphenylbutyrat-Behandlungsgruppe einen statistisch signifikanten Vorteil (MD = -0,60 (95 %-KI [-0,904; -0,296]), p = 0,0002) wie auf Hauptebene. Die Subgruppenausprägung > 30 Tage zeigt keinen Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 0,2664). Da sich jedoch in der Gruppe > 30 Tage ein Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat beobachten ließ, wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulationen auf die Subgruppen ausgegangen.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“

Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ war lediglich die Analyse der Subgruppe „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ durchführbar, da die Erhebung der Lebensqualität mittels SF-36 nur erwachsene Patienten umfasste. Für den Gesamtwert der körperlichen Komponente (≤ 30 Tage: p = 0,3859, > 30 Tage: p = 0,7012) sowie auch für den Gesamtwert der mentalen Komponente (≤ 30 Tage: p = 0,2007, > 30 Tage: p = 0,1570) konnte für die Subgruppe „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ kein Unterschied zwischen den Subgruppenausprägungen beobachtet werden. Die Subgruppen spiegeln das Ergebnis der Hauptanalyse wider.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15“

Für die Gesamtpunktzahl der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach SF-15 ergab sich sowohl für das Merkmal „Alter“ als auch für das Merkmal „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ kein Unterschied zwischen den Subgruppenausprägungen. Diese Beobachtung zeigte sich gleichermaßen für die Selbsteinschätzung der Patienten sowie für die Fremdeinschätzung durch ein Elternteil. Alle Subgruppenausprägungen zeigten denselben Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat auf Hauptebene, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

- „Unerwünschte Ereignisse“

Bezüglich des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“ trat im Rahmen der Subgruppenanalyse „Alter“ nur für die Alterskategorie < 12 Jahre ein signifikanter Unterschied auf. Dieser Vorteil war zugunsten der Patienten einer Natriumphenylbutyrat-Behandlung (RR = 10,000 (95 %-KI [1,396; 71,624]), p = 0,0219; OR = 17,500 (95 %-KI [1,989; 153,968]), p = 0,0099; ARR = 0,409 (95 %-KI [0,138; 0,680]), p = 0,0016). Innerhalb der Alterskategorien „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ und „≥ 18 Jahre“ ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Die Studie HPN-100-012 machte 68,2 % der Subgruppenausprägung < 12 Jahre aus, in der die unerwünschten Ereignisse der Patienten unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat lediglich einen Tag lang erfasst wurden. Im Vergleich betrug die Behandlungsdauer unter Glycerolphenylbutyrat 7 Tage. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulationen (keine Unterschiede zwischen den Behandlungen) auf die Subgruppen ausgegangen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ zeigten sich keine Unterschiede den Subgruppenausprägungen. Für beide Subgruppenkategorien lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (≤ 30 Tage: RR: p = 0,1296, OR: p = 0,1173, ARR: p = 0,1901; > 30 Tage: RR: p = 0,1733, OR: p = 0,1722, ARR: p = 0,2317). Die Ergebnisse waren wie auch auf Hauptebene nicht signifikant.

- „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“

Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz“ konnte der signifikante Vorteil zugunsten von Natriumphenylbutyrat auf Hauptebene lediglich für das *Odds Ratio* in der Gruppe ≥ 18 Jahre beobachtet werden (p = 0,0473). Die Werte für die Altersgruppen < 12 Jahre bzw. ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre waren aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechenbar. Da sich der signifikante Unterschied lediglich bei einem Effektschätzer zeigte und die anderen Subgruppenausprägungen nicht berechenbar waren, werden keine Unterschiede innerhalb der Subgruppenkategorien angenommen.

In Bezug auf das Merkmal „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten mit einem early bzw. late onset beobachtet werden. Im Gegensatz zum signifikanten Vorteil von Natriumphenylbutyrat auf Hauptebene, zeigten beiden Subgruppenausprägungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien.

- „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Die Subgruppenanalysen des Endpunkts „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ waren aufgrund der geringen Ereigniszahlen nur für jeweils eine Subgruppenausprägung berechenbar. Es konnten daher keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ermittelt werden. Die berechenbaren Subgruppenausprägungen (≥ 18 Jahre, > 30 Tage) spiegeln das Ergebnis der Hauptanalyse wieder.

- „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Auch in den Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnten keine Unterschiede zwischen den Subgruppenkategorien für die Merkmale „Alter“ und „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ beobachtet werden, da aufgrund der geringen Ereignisrate nicht jede Subgruppenkategorie berechenbar war. Die Subgruppenanalysen geben das Ergebnis der Hauptanalyse wieder.

- „Symptomatik“

In Bezug auf den Endpunkt „Symptomatik“ zeigten sich für die Anzahl der Symptome pro Patient für beide Effektmodifikatoren keine Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen. Es konnte in der Alterskategorie „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ zwar als einzige Subgruppenausprägung kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat beobachtet werden (< 12 Jahre: p < 0,0001; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 0,5000; ≥ 18 Jahre: p < 0,0001), jedoch wird aufgrund der lediglich 8 (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 9 Patienten (Natriumphenylbutyrat) von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von den Studienpopulationen auf die Subgruppen ausgegangen.

Hinsichtlich des Beginns des Harnstoffzyklusdefektes waren beide Kategorien statistisch signifikant zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (≤ 30 Tage: MD = -0,96 (95 %-KI [-1,497; -0,432]), p = 0,0003; > 30 Tage: MD = -1,62 (95 %-KI -2,381; -0,866]), p < 0,0001).

Auch für die Symptome „Erbrechen“ (< 12 Jahre: p = 0,1250 [OR]; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = n. b. [OR]; ≥ 18 Jahre: p = 0,0703 [OR]), „Sodbrennen“ (< 12 Jahre: p = 0,5000 [OR]; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 1,0000 [OR]; ≥ 18 Jahre: p = 0,0654 [OR]) und „Kopfschmerzen“ (< 12 Jahre: p = 0,5000 [OR]; ≥ 12 Jahre-< 18 Jahre: p = 1,0000 [OR]; ≥ 18 Jahre: p = 0,4531 [OR]) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Alterskategorien. Die Ergebnisse zeigten jeweils ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Subgruppenanalyse zur Symptomatik „Übelkeit“ war nicht interpretierbar, da die Alterskategorien „< 12 Jahre“ und „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ nicht berechenbar waren. Für die Symptome „Phenylacetat Körpergeruch“, „abdominale Schmerzen“ und „brennendes Gefühl im Mund“ ergaben sich sehr unterschiedliche Ergebnisse in den Subgruppenanalysen zum „Alter“. Während sich beim „Phenylacetat Körpergeruch“ in der Altersgruppe < 12 Jahren (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p = 0,0156; ARR = -0,175 (95 %-KI [-0,293; -0,057]), p = 0,0036) ein signifikanter Unterschied ergab, war dieser beim Endpunkt „brennendes Gefühl im Mund“ in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre (OR = 0,143 (95 %-KI [0,032; 0,629]), p = 0,0042; ARR = -0,234 (95 %-KI [-0,375; -0,093]), p = 0,0011) zu beobachten. Für das Symptom „abdominale Schmerzen“ konnte ein signifikantes Ergebnis für die Alterskategorien „< 12 Jahre“ (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p = 0,0313; ARR = -0,176 (95 %-KI [-0,305; -0,048]), p = 0,0070) und „≥ 18 Jahre“ (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.]), p < 0,0001; ARR = -0,232 (95 %-KI [-0,349; -0,116]), p < 0,001) festgestellt werden. Alle signifikanten Unterschiede waren zugunsten der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat. Die Subgruppenkategorie „≥ 12 Jahre-< 18 Jahre“ umfasste lediglich 8 (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 9 Patienten (Natriumphenylbutyrat), weshalb die Aussagekraft stark eingeschränkt ist.

Hinsichtlich der Effektmodifikation „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes“ zeigte sich für die Symptome „Kopfschmerz“ (≤ 30 Tage: p = 1,0000 [OR]; > 30 Tage: p = 0,3438 [OR]), „Übelkeit“ (≤ 30 Tage: p = n. b. [OR]; > 30 Tage: p = 0,0026 [OR]) und „brennendes Gefühl im Mund“ (≤ 30 Tage: p = n. b. [OR]; > 30 Tage: p < 0,001 [OR]) kein Unterschied zwischen den Subgruppenausprägungen. Auch für die Symptome „Erbrechen“ und „abdominale Schmerzen“ kann angenommen werden, dass kein Unterschied zwischen den Subgruppenkategorien besteht. Während die Patienten > 30 Tage (Erbrechen p-Werte:

OR = 0,0215 und ARR = 0,0089; abdominale Schmerzen p-Werte: OR < 0,001 und ARR < 0,001) für beide Effektschätzer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat zeigten, ergab sich für die Subgruppenausprägung ≤ 30 Tage (Erbrechen p-Werte: OR = 0,1250 und ARR = 0,0220; abdominale Schmerzen p-Werte: OR = 0,1250 und ARR = 0,0059) lediglich ein signifikantes Ergebnis für die Absolute Risikoreduktion. Bei den Patienten mit Beginn des Harnstoffzyklusdefektes > 30 Tage zeigte sich auch für die Symptome „Phenylacetat Körpergeruch" (OR = 0,214 (95 %-KI [0,062; 0,746]), p = 0,0127; ARR = -0,155 (95 %-KI [-0,265; -0,045]), p = 0,0059) und „Sodbrennen" (OR = 0,182 (95 %-KI [0,040; 0,820]), p = 0,0225; ARR = -0,133 (95 %-KI [-0,234; -0,032]), p = 0,0097) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Für die Patientengruppe ≤ 30 Tage ergab sich kein Unterschied zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat.

Insgesamt zeigte sich das signifikante Ergebnis der Hauptanalyse zugunsten von Glycerolphenylbutyrat für die Symptome abdominale Schmerzen, brennendes Gefühl im Mund und Erbrechen in den Alterskategorien < 12 Jahre und ≥ 18 Jahre. Während ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat für das Symptom „Phenylacetat Körpergeruch" in der Altersgruppe < 12 Jahre beobachtet werden konnte, zeigten die Patienten ≥ 18 Jahre für die Symptome „Übelkeit" und „Sodbrennen" einen signifikanten Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Die weiteren Subgruppenausprägungen waren entweder nicht berechenbar oder ergaben keinen Unterschied zwischen den Behandlungen. Es wird dennoch von keinen Unterschieden zwischen den Subgruppenausprägungen ausgegangen, da zum einen die Alterskategorie zwischen 12 und 18 Jahren lediglich 8 bzw. 9 Patienten umfasste und die Ergebnisse einheitlich einen Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat zeigten. Darüber hinaus konnten deutliche Überschneidungen der Konfidenzintervalle beobachtet werden. Für das Symptom „Kopfschmerzen" spiegelte sich in den einzelnen Alterskategorien das nicht signifikante Ergebnis der Hauptanalyse wider. Für die Symptome „abdominale Schmerzen", „brennendes Gefühl im Mund", „Erbrechen" und „Kopfschmerzen" zeigte sich für das Merkmal „Beginn des Harnstoffzyklusdefektes" jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. Hinsichtlich der Symptome „Phenylacetat Körpergeruch", „Übelkeit" und „Sodbrennen" fand sich der signifikante Vorteil der Hauptebene zugunsten von Glycerolphenylbutyrat nur noch bei den *late onset* Patienten wieder. Patienten mit einem *early onset* zeigten keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Behandlungen. Die Punktschätzer zeigen jedoch einen gleichgerichteten Effekt und auch die Konfidenzintervalle überschneiden sich in deutlichen Bereichen. Es wird daher kein Unterschied zwischen den Subgruppenausprägungen angenommen.

Tabelle 4-149 stellt die Effektschätzer der einzelnen Subgruppenanalysen und Subgruppenkategorien noch einmal zusammenfassend dar.

In der Gesamtschau deuten die Subgruppenergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit einem *early onset* besonders von einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitieren. Beide Patientengruppen weisen hinsichtlich der Endpunkte „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut", „Anzahl an

hyperammonämischen Krisen“, „Symptomatik - Phenylacetat Körpergeruch“ (nur Kinder/Jugendliche) und „Patienten mit einer hyperammonämischen Krise“ (nur *early onset* Patienten) deutliche Unterschiede zugunsten von Glycerolphenylbutyrat auf. Dieser Trend kann jedoch anhand der vorliegenden Datenbasis und der fehlenden Interaktions-p-Werte (geringe Patientenzahlen in den Subgruppen, geringe Ereignisraten, Studiendesigns) nicht belegt werden. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme auch in der Adhärenz bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und damit einhergehend diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen auf Basis der Studienpopulationen Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut			
Alter	< 12 Jahre	MD = 0,80 [0,647; 1,001]	p = 0,0056
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 0,70 [0,355; 1,387]	p = 0,2500
	≥ 18 Jahre	MD = 0,85 [0,740; 0,984]	p = 0,0751
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 0,71 [0,476; 1,056]	p = 0,0032
	> 30 Tage	MD = 0,88 [0,781; 0,993]	p = 0,0410
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut			
Alter	< 12 Jahre	MD = -9,92 [-18,346; -1,490]	p = 0,0233
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -10,03 [-28,016; 7,959]	p = 0,1741
	≥ 18 Jahre	MD = -4,30 [-10,002; 1,397]	p = 0,1359
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -10,31 [-18,737; -1,888]	p = 0,0188
	> 30 Tage	MD = -4,55 [-9,890; 0,794]	p = 0,0937
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index			
Alter	< 12 Jahre	MD = -3,43 [-9,588; 2,731]	p = 0,2506
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -16,67 [-34,447; 1,114]	p = 0,0609
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -11,67 [-53,555; 30,221]	p = 0,3535
	> 30 Tage	MD = -6,65 [-13,708; 0,414]	p = 0,0633

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index			
Alter	< 12 Jahre	MD = -8,14 [-14,471; -1,814]	p = 0,0156
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -13,00 [-21,047; -4,953]	p = 0,0089
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -9,67 [-26,576; 7,243]	p = 0,1331
	> 30 Tage	MD = -9,59 [-15,135; -4,042]	p = 0,0021
Exekutive Funktionen (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert			
Alter	< 12 Jahre	MD = -7,43 [-13,363; -1,494]	p = 0,0180
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -15,33 [-27,602; -3,065]	p = 0,0237
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -12,00 [-38,172; 14,172]	p = 0,1873
	> 30 Tage	MD = -9,41 [-15,274; -3,549]	p = 0,0036
Exekutive Funktionen (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 8,17 [-4,897; 21,231]	p = 0,1690
	> 30 Tage	MD = 7,00 [-19,87; 33,870]	p = 0,3789
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)			
Alter	< 12 Jahre	OR = 0,400 [0,125; 1,275] ARR = -0,150 [-0,327; 0,027]	OR: p = 0,1796 ARR: p = 0,0974
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,333 [-0,641; -0,025]	OR: p = 0,2500 ARR: p = 0,0339
	≥ 18 Jahre	OR = 0,600 [0,143; 2,511] ARR = -0,039 [-0,147; 0,069]	OR: p = 0,7266 ARR: p = 0,4773

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,333 [-0,502; -0,165]	OR: p = 0,0020 ARR: p < 0,001
	> 30 Tage	OR = 0,875 [0,317; 2,413] ARR = -0,014 [-0,123; 0,094]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,7962
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)			
Alter	< 12 Jahre	MD = -0,40 [-0,688; -0,112]	p = 0,0089
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -0,56 [-1,335; 0,224]	p = 0,2500
	≥ 18 Jahre	MD = -0,12 [-0,333; 0,098]	p = 0,3799
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -0,60 [-0,904; -0,296]	p = 0,0002
	> 30 Tage	MD = -0,13 [-0,327; 0,070]	p = 0,2664
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der körperlichen Komponente			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 5,92 [-17,24; 29,082]	p = 0,3859
	> 30 Tage	MD = -0,44 [-2,718; 1,845]	p = 0,7012
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Gesamtwert der mentalen Komponente			
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -4,29 [-14,10; 5,523]	p = 0,2007
	> 30 Tage	MD = -2,22 [-5,331; 0,890]	p = 0,1570

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)			
Alter	< 12 Jahre	MD = 4,29 [-1,643; 10,214]	p = 0,1424
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 3,57 [-6,861; 14,004]	p = 0,4343
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 2,92 [-15,25; 21,082]	p = 0,6446
	> 30 Tage	MD = 4,31 [-1,047; 9,674]	p = 0,1074
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Fremdeinschätzung)			
Alter	< 12 Jahre	MD = 0,44 [-8,011; 8,900]	p = 0,9118
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = 8,96 [-4,047; 21,964]	p = 0,1474
	≥ 18 Jahre	MD = n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = 3,06 [-19,76; 25,872]	p = 0,7447
	> 30 Tage	MD = 3,53 [-3,477; 10,536]	p = 0,3015

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = 10,000 [1,396; 71,624] OR = 17,500 [1,989; 153,968] ARR = 0,409 [0,138; 0,680]	RR: p = 0,0219 OR: p = 0,0099 ARR: p = 0,0016
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,250 [-0,924; 0,424]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 1,163 [0,842; 1,606] OR = 1,419 [0,671; 3,001] ARR = -0,086 [-0,285; 0,114]	RR: p = 0,3587 OR: p = 0,3592 ARR: p = 0,4644
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = 2,000 [0,816; 4,901] OR = 2,833 [0,770; 10,430] ARR = 0,227 [-0,090; 0,545]	RR: p = 0,1296 OR: p = 0,1173 ARR: p = 0,1901
	> 30 Tage	RR = 1,280 [0,897; 1,827] OR = 1,650 [0,804; 3,387] ARR = 0,125 [-0,069; 0,318]	RR: p = 0,1733 OR: p = 0,1722 ARR: p = 0,2317

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = 0,045 [-0,087; 0,178]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 7,648 [0,972; 60,159] OR = 8,638 [1,026; 72,712] ARR = 0,113 [-0,001; 0,226]	RR: p = 0,0532 OR: p = 0,0473 ARR: p = 0,0512
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = 0,091 [-0,075; 0,256]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4583
	> 30 Tage	RR = 6,517 [0,809; 52,520] OR = 7,154 [0,834; 61,344] ARR = 0,088 [-0,013; 0,188]	RR: p = 0,0783 OR: p = 0,0727 ARR: p = 0,0984

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = 0,546 [0,051; 5,855] OR = 0,538 [0,047; 6,105] ARR = -0,015 [-0,092; 0,061]	RR: p = 0,6174 OR: p = 0,6167 ARR: p = 0,9372
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	RR = 0,543 [0,051; 5,832] OR = 0,535 [0,047; 6,063] ARR = -0,015 [-0,086; 0,057]	RR: p = 0,6142 OR: p = 0,6163 ARR: p = 0,9414

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Studienabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse			
Alter	< 12 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 12-< 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,034 [-0,098; 0,030]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4927
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.
	> 30 Tage	RR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,032 [-0,092; 0,028]	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,4917
Symptomatik - Anzahl an Symptomen pro Patient			
Alter	< 12 Jahre	MD = -1,05 [-1,592; -0,508]	p < 0,0001
	≥ 12-< 18 Jahre	MD = -1,88 [-5,378; 1,628]	p = 0,5000
	≥ 18 Jahre	MD = -1,67 [-2,592; -0,755]	p < 0,0001
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	MD = -0,96 [-1,497; -0,432]	p = 0,0003
	> 30 Tage	MD = -1,62 [-2,381; -0,866]	p < 0,0001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,175 [-0,293; -0,057]	OR: p = 0,0156 ARR: p = 0,0036
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,083 [-0,310; 0,144]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,4717
	≥ 18 Jahre	OR = 0,300 [0,083; 1,090] ARR = -0,134 [-0,269; 0,001]	OR: p = 0,0923 ARR: p = 0,0521
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,119 [-0,247; 0,009]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0674
	> 30 Tage	OR = 0,214 [0,062; 0,746] ARR = -0,155 [-0,265; -0,045]	OR: p = 0,0127 ARR: p = 0,0059
Symptomatik – abdominale Schmerzen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,176 [-0,305; -0,048]	OR: p = 0,0313 ARR: p = 0,0070
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,208 [-0,468; 0,051]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1156
	≥ 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,232 [-0,349; -0,116]	OR: p < 0,001 ARR: p < 0,001
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,221 [-0,379; -0,064]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0059
	> 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,205 [-0,301; -0,108]	OR = p < 0,001 ARR: p < 0,001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik - Übelkeit			
Alter	< 12 Jahre ≥ 12-< 18 Jahre ≥ 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = 0,273 [0,076; 0,978] ARR = -0,172 [-0,313; -0,030]	OR: n. b. ARR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b. OR: p = 0,0574 ARR: p = 0,0177
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage > 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = 0,176 [0,052; 0,602] ARR = -0,208 [-0,329; -0,086]	OR: n. b. ARR: n. b. OR: p = 0,0026 ARR: p < 0,001
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund			
Alter	< 12 Jahre ≥ 12-< 18 Jahre ≥ 18 Jahre	OR = 0,143 [0,018; 1,161] ARR = -0,194 [-0,359; -0,028] OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = 0,143 [0,032; 0,629] ARR = -0,234 [-0,375; -0,093]	OR: p = 0,0703 ARR: p = 0,0218 OR: n. b. ARR: n. b. OR: p = 0,0042 ARR: p = 0,0011
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage > 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.] OR = 0,158 [0,047; 0,534] ARR = -0,238 [-0,363; -0,113]	OR: n. b. ARR: n. b. OR: p < 0,001 ARR: p < 0,001

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik - Erbrechen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,100 [-0,193; -0,007]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0350
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = n. b. [n. b.; n. b.]	OR: n. b. ARR: n. b.
	≥ 18 Jahre	OR = 0,143 [0,018; 1,161] ARR = -0,114 [-0,220; -0,009]	OR: p = 0,0703 ARR: p = 0,0328
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,155 [-0,287; -0,022]	OR: p = 0,1250 ARR: p = 0,0220
	> 30 Tage	OR = 0,111 [0,014; 0,877] ARR = -0,113 [-0,198; -0,028]	OR: p = 0,0215 ARR: p = 0,0089
Symptomatik - Sodbrennen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,071 [-0,167; 0,024]	OR: p = 0,5000 ARR: p = 0,1422
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,208 [-0,468; 0,051]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1156
	≥ 18 Jahre	OR = 0,222 [0,048; 1,028] ARR = -0,134 [-0,257; -0,011]	OR: p = 0,0654 ARR: p = 0,0333
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,085 [-0,207; 0,037]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,1701
	> 30 Tage	OR = 0,182 [0,040; 0,820] ARR = -0,133 [-0,234; -0,032]	OR: p = 0,0225 ARR: p = 0,0097

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik - Kopfschmerzen			
Alter	< 12 Jahre	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,074 [-0,173; 0,025]	OR: p = 0,5000 ARR: p = 0,1416
	≥ 12-< 18 Jahre	OR = n. b. [0,063; 15,988] ARR = 0,014 [-0,315; 0,343]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,9340
	≥ 18 Jahre	OR = 0,400 [0,078; 2,062] ARR = -0,055 [-0,157; 0,047]	OR: p = 0,4531 ARR: p = 0,2928
Beginn des Harnstoffzyklusdefektes	≤ 30 Tage	OR = n. b. [n. b.; n. b.] ARR = -0,044 [-0,142; 0,053]	OR: p = 1,0000 ARR: p = 0,3718
	> 30 Tage	OR = 0,429 [0,111; 1,657] ARR = -0,058 [-0,150; 0,034]	OR: p = 0,3438 ARR: p = 0,2137

ARR = Absolute Risikoreduktion; AUC = *Area Under the Curve;* BRIEF = *Behavior Rating Inventory of Executive Functions;* KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; PT = *Preferred Term;* RR = Relatives Risiko; SOC = *System Organ Class*, SF = *Short Form*

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat erfolgte anhand einer randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (HPN-100-006) mit insgesamt 45 erwachsenen Patienten sowie sechs weiteren vergleichenden Studien (drei Kurzzeitstudien: 40 Patienten, drei Langzeitstudien: 100 Patienten) einschließlich Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden konnten.

Studienpopulationsebenen (= Zulassungspopulationsebene)

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat erwies sich die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat auf Ebene der Studienpopulationen als die statistisch signifikant überlegene Therapie bezüglich der Endpunkte „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“, „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „exekutive Funktionen (BRIEF)“, „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ und hinsichtlich der „Symptomatik“. Während sich bezüglich der Endpunkte „unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz“ und für eine Dimension des SF-36 ein Vorteil zugunsten von Natriumphenylbutyrat zeigte, gab es bei den sonstigen Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen Glycerolphenylbutyrat und der Vergleichstherapie (Tabelle 4-150).

- „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“

Für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ zeigte sich auf Basis der gepoolten Daten von vier Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) ein signifikanter Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat. Das Verhältnis der geometrischen Mittel betrug 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]) mit einem p-Wert von p = 0,002.

- „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“

Die Patienten in der Glycerolphenylbutyrat Behandlungsgruppe zeigten auf Basis der aggregierten Daten (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) eine stärkere Senkung der täglichen Ammoniakkonzentration im Blut als die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm. Der Unterschied war mit einer Mittelwertdifferenz von -6,13

(95 %-KI [-10,587; -1,680]) und einem p-Wert von p = 0,0076 statistisch signifikant zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

- „Exekutive Funktionen (BRIEF)“

Innerhalb des Endpunkts „exekutive Funktionen (BRIEF)“ ergab sich für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren (Studie HPN-100-005SE und HPN-100-007) bezüglich fast aller Dimensionen zwischen Studienbeginn und Monat 12 eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen kognitiven Fähigkeiten zugunsten der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat („Hemmen“: MD = -8,75 (95 %-KI [-14,837; -2,663]), p = 0,0072; „Arbeitsgedächtnis“: MD = -7,55 (95 %-KI [-12,396; -2,704]), p = 0,0041; „Ordnen/Organisieren“: MD = -7,55 (95 %-KI [-14,11; -0,992]), p = 0,0263; „Planen/Strukturieren“: MD = -9,45 (95 %-KI [-14,652; -4,248]), p = 0,0012; „Überprüfen“: MD = -6,95 (95 %-KI [-11,629; -2,271]), p = 0,0058). Lediglich die Dimensionen „Umstellen“ (MD = -2,85 (95 %-KI [-9,815; 4,115]), p = 0,4025), „emotionale Kontrolle“ (MD = -4,90 (95 %-KI [-13,511; 3,711]), p = 0,2483) und „Initiative“ (MD = -4,39 (95 %-KI [-10,315; 1,537]), p = 0,1366) zeigten keinen Unterschied zwischen Monat 12 und Studienbeginn.

Der signifikante Vorteil auf Ebene der Einzeldimensionen zugunsten von Glycerolphenylbutyrat spiegelte sich auch bei den Indices (Verhaltensregulations-Index: MD = -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913], p = 0,0275; Kognitiver Regulations-Index: MD = -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853], p = 0,0005) sowie dem exekutiven Gesamtwert wider. Der exekutive Gesamtwert zeigte mit einer Mittelwertdifferenz von -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]) und einem p-Wert von p = 0,0008 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat in Monat 12.

- „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“

Eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte in den gepoolten Daten der Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) das Risiko um 11,0 % eine „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ zu erleiden (95 %-KI [-0,206; -0,014], p = 0,0241). Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des *Odds Ratios* (OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433) bestätigt werden.

- „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“

Eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte nicht nur das Risiko, eine hyperammonämische Krise zu erleiden um 11,0 %, sondern zeigte auch einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Anzahl an hyperammonämischen Krisen pro Patient. Die Patienten der Glycerolphenylbutyrat Behandlungsgruppe erlitten 50,0 % (27/100) weniger hyperammonämische Krisen als die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm (54/100). Das Ergebnis war mit einer Mittelwertdifferenz von -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]) und einem p-Wert von p = 0,0014 statistisch signifikant.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“

Hinsichtlich des Endpunkts „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36“ konnte in den Studiendaten HPN-100-007 für die erwachsenen Patienten bei der Dimension „Psychisches Wohlbefinden“ eine signifikante Verschlechterung zu Monat 12 (Glycerolphenylbutyrat) beobachtet werden (MD = -2,63 (95 %-KI [-5,144; -0,114]), p = 0,0409). Dieses Ergebnis wurde durch den „Gesamtwert der mentalen Komponente“ mit einer Mittelwertdifferenz von -2,36 (95 %-KI [-5,268; 0,551]) und einem p-Wert von p = 0,1095 nicht bestätigt. Auch der „Gesamtwert der körperlichen Komponente“ wies keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf (MD = -0,01 (95 %-KI [-2,270; 2,245]), p = 0,9912).

- „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Flatulenz“

Die Meta-Analyse der gepoolten Daten aus den vier Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012) ergab für die Patienten im Natriumphenylbutyrat-Arm ein um 8,8 % niedrigeres Risiko eine Flatulenz zu erleiden (ARR = +0,088 (95 %-KI [0,006; 0,170]), p = 0,0322). Auch das Relative Risiko und die *Odds Ratio* zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Natriumphenylbutyrat (RR = 8,500 (95 %-KI [1,087; 66,445]), p = 0,0414; OR = 9,333 (95 %-KI [1,140; 76,412]), p = 0,0373). Keines der Ereignisse erwies sich jedoch als schwerwiegend.

- „Symptomatik“

Auf Basis der aggregierten Daten zeigte sich mit Ausnahme des Symptoms „Kopfschmerzen“ (OR: p = 0,2266; ARR: p = 0,1523) ein statistisch signifikanter Vorteil in Monat 3 zugunsten der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat für alle weiteren Symptome sowie für die Anzahl an Symptomen pro Patient (MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]), p < 0,0001).

Unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat litten drei Monate nach der Behandlung 32,0 % der Patienten (32/100) im Vergleich zu 17,5 % der Patienten (17/97) mit Glycerolphenylbutyrat an einem Phenylacetat Körpergeruch. Der Unterschied war mit einer *Odds Ratio* von OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]) und einem p-Wert von p = 0,0015 sowie einer Absoluten Risikoreduktion von ARR = -0,145 (95 %-KI [-0,231; -0,059]), p = 0,0010) statistisch signifikant zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Insgesamt traten bei 9,9 % (9/91) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und bei 30,9 % (29/94) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe abdominale Schmerzen auf. Die Effektschätzer OR und ARR ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat (OR = n. b. (95 %-KI [n. b.; n. b.), p < 0,001; ARR = -0,210 (95 %-KI [-0,292; -0,127], p < 0,001).

Im Rahmen der Erhebungen litten insgesamt 6,9 % (6/87) der Patienten in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe und 25,6 % (23/90) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe an Übelkeit. Das Risiko für ein Auftreten von Übelkeit war für die Patienten der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe signifikant geringer als unter der

Vergleichstherapie (OR = 0,167 (95 %-KI [0,049; 0,566]), p = 0,0015). Das Ergebnis konnte anhand der ARR bestätigt werden (ARR = -0,187 (95 %-KI [-0,284; -0,089]), p < 0,001).

Ein brennendes Gefühl im Mund trat in der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe bei 3,4 % (3/88) der Patienten versus 24,2 % (22/91) der Patienten unter Natriumphenylbutyrat-Therapie auf. Das Risiko für das Auftreten eines brennenden Gefühls im Mund war unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat signifikant niedriger als unter der Vergleichstherapie (OR = 0,143 (95 %-KI [0,043; 0,479]), p < 0,001). Das Ergebnis konnte anhand der ARR bestätigt werden (ARR = -0,208 (95 %-KI [-0,307; -0,108]), p < 0,001).

In der Glycerolphenylbutyrat-Gruppe litten 11,3 % (11/97) der Patienten an Erbrechen, wohingegen ein Erbrechen bei 24,0 % (24/100) der Patienten in der Natriumphenylbutyrat-Gruppe beobachtet werden konnte. Erbrechen trat bei Patienten unter Glycerolphenylbutyrat signifikant seltener auf als bei Patienten unter Natriumphenylbutyrat (OR = 0,077 (95 %-KI [0,010; 0,588]), p = 0,0018; ARR = -0,127 (95 %-KI [-0,198; -0,055]), p < 0,001).

Die Auswertungen der Daten zum Symptom „Sodbrennen“ zeigten ein um circa 12,2 % niedrigeres Risiko der Glycerolphenylbutyrat-Patienten (8,2 % [7/85]) im Vergleich zu den Natriumphenylbutyrat-Patienten (20,5 % [18/88]) (ARR = -0,122 (95 %-KI [-0,205; -0,040]), p = 0,0037). Das *Odds Ratio* (OR = 0,167 (95 %-KI [0,037; 0,745]), p = 0,0129) bestätigte dieses Ergebnis.

Für alle weiteren Auswertungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau deuten die Subgruppenergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit einem *early onset* besonders von einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitierten. Beide Patientengruppen weisen hinsichtlich der Endpunkte „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen“, „Symptomatik - Phenylacetat Körpergeruch“ (nur Kinder/Jugendliche) und „Patienten mit einer hyperammonämischen Krise“ (nur *early onset* Patienten) deutliche Unterschiede zugunsten von Glycerolphenylbutyrat auf. Dieser Trend kann jedoch anhand der vorliegenden Datenbasis und der fehlenden Interaktions-p-Werte (geringe Patientenzahlen in den Subgruppen, geringe Ereignisraten, Studiendesigns) nicht belegt werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme auch in der Adhärenz bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt, womit diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

Tabelle 4-150: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien.

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
Mortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Todesfälle					
Studie HPN-100-006					
44	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Morbidität					
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut					
Studie HPN-100-006					
44	865,85 (660,529)	44	976,63 (865,352)	0,91 [0,799; 1,034]	0,3155
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,84* *[0,740; 0,949]*	*0,0017*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut					
Studie HPN-100-006					
44	34,71 (25,166)	44	38,41 (31,778)	-3,70 [-10,237; 2,836]	0,2599
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*-6,13* *[-10,587; -1,680]*	*0,0076*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Hemmen					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-8,75* *[-14,837; -2,663]*	*0,0072*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Umstellen					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-2,85 [-9,815; 4,115]*	*0,4025*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Emotionale Kontrolle					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-4,90 [-13,511; 3,711]*	*0,2483*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Initiative					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-4,39 [-10,315; 1,537]*	*0,1366*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Arbeitsgedächtnis					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-7,55 [-12,396; -2,704]*	*0,0041*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Ordnen/Organisieren					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-7,55 [-14,11; -0,992]*	*0,0263*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Planen/Strukturieren					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,45 [-14,652; -4,248]*	*0,0012*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Überprüfen					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-6,95 [-11,629; -2,271]*	*0,0058*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Verhaltensregulations-Index					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-7,40 [-13,887; -0,913]*	*0,0275*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Kognitiver Regulations-Index					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,60 [-14,347; -4,853]*	*0,0005*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) – Exekutiver Gesamtwert					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,80 [-14,971; -4,629]*	*0,0008*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Hemmen					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	53,69 (13,136)	12	52,00 (12,771)	+8,00 [-0,997; 16,997]	0,0745
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Umstellen					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	46,08 (12,406)	12	47,08 (8,490)	+2,22 [-2,019; 6,463]	0,2615
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Emotionale Kontrolle					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	48,62 (18,760)	12	45,67 (8,606)	+6,78 [-3,767; 17,323]	0,1766
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Arbeitsgedächtnis					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	59,23 (17,763)	12	58,83 (16,073)	+7,56 [-1,797; 16,908]	0,0995

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Planen/Strukturieren					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	55,08 (16,240)	12	53,00 (15,713)	+6,67 [-2,493; 15,826]	0,1318
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Inhibitorische Selbstkontrolle					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
12	51,83 (16,016)	12	49,50 (10,388)	+7,44 [-1,438; 16,327]	0,0893
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Flexibilität					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
12	47,67 (16,516)	12	45,92 (9,539)	+4,78 [-2,095; 11,651]	0,1476
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Metakognitive Entwicklung					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	57,08 (17,642)	12	57,25 (16,260)	+6,22 [-2,249; 14,693]	0,1287

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) – Exekutiver Gesamtwert					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)					
Studie HPN-100-012SE					
13	53,92 (17,628)	12	52,67 (12,794)	+7,78 [-0,866; 16,421]	0,0717
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)					
Studie HPN-100-006					
45	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 1,0000
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*paired OR 0,389 [0,162; 0,931]* *paired ARR -0,110 [-0,206; -0,014]*	*OR 0,0433* *ARR 0,0241*
n/N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n/N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)					
Studie HPN-100-006					
0/ 45	0,00 (0,000)	1/ 45	0,02 (0,149)	-0,02 [-0,067; 0,023]	1,0000
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-0,27 [-0,439; -0,101]*	*0,0014*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Körperliche Funktionsfähigkeit					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	50,52 (9,826)	49	49,81 (9,998)	+0,61 [-1,995; 3,210]	0,6404
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Körperliche Rollenfunktion					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	49,23 (11,487)	49	50,25 (9,836)	-1,31 [-4,321; 1,709]	0,3875
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Körperlicher Schmerz					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	49,82 (11,035)	49	51,11 (12,017)	-1,65 [-5,053; 1,745]	0,3321
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	44,08 (11,209)	49	44,13 (10,391)	-0,14 [-2,239; 1,961]	0,8947

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Vitalität					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	50,84 (10,574)	49	52,60 (10,342)	-1,53 [-4,229; 1,176]	0,2612
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	46,31 (12,545)	49	48,06 (10,840)	-1,70 [-5,222; 1,828]	0,3372
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Emotionale Rollenfunktion					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	47,33 (11,650)	49	48,82 (10,871)	-1,04 [-3,869; 1,795]	0,4645
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 – Psychisches Wohlbefinden					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	48,69 (11,210)	49	51,73 (9,247)	-2,63 [-5,144; -0,114]	0,0409

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der körperlichen Komponente					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	49,27 (10,553)	49	48,83 (10,175)	-0,01 [-2,270; 2,245;]	0,9912
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der mentalen Komponente					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)					
Studie HPN-100-007					
45	47,49 (12,333)	49	50,42 (11,098)	-2,36 [-5,268; 0,551]	0,1095
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Selbsteinschätzung)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+3,63 [-1,590; 8,852]*	*0,1624*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Selbsteinschätzung)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+4,76 [-1,931; 11,455]*	*0,1534*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+4,05 [-0,657; 8,752]*	*0,0878*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der psychischen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+2,83 [-5,663; 11,315]*	*0,4972*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (Einschätzung durch ein Elternteil)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+4,57 [-2,454; 11,584]*	*0,1911*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)					
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+3,41 [-3,329; 10,140]*	*0,3057*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
Sicherheit					
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
Studie HPN-100-006					
44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	1,201 [0,830; 1,737] 1,519 [0,654; 3,528] -0,103 [-0,330; 0,125]	0,3324 0,3307 0,4441
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*1,384 [0,990; 1,936]* *1,831 [0,986; 3,402]* *0,149 [-0,013; 0,312]*	*0,0573* *0,0555* *0,0743*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* und *Preferred Term - Flatulenz*					
Studie HPN-100-006 (Für die Studie HPN-100-006 lagen keine Daten gemäß der Kriterien und Signifikanz vor.)					
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*8,500 [1,087; 66,445]* *Kehrwert RR:* *0,118 [0,015 ;0,920]* *9,333 [1,140; 76,412]* *+0,088 [0,006; 0,170]*	*0,0414* *0,0373* *0,0322*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Studie HPN-100-006					
44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847] 1,023 [0,062; 16,886] 0,001 [-0,084; 0,085]	0,9872 0,9872 0,4845
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,531 [0,049; 5,746]* *0,525 [0,047; 5,908]* *-0,011 [-0,064; 0,041]*	*0,6026* *0,6021* *0,9573*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Studie HPN-100-006					
44	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 0,9908
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*n. b.* *n. b.* *-0,024 [-0,068; 0,021]*	*n. b.* *n. b.* *0,4882*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl an Symptomen pro Patient					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-1,43 [-1,991; -0,875]*	*< 0,0001*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566]* *-0,145 [-0,231; -0,059]*	*0,0015* *0,0010*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*n. b. [n. b.; n. b.]* *-0,210 [-0,292; -0,127]*	*< 0,001* *< 0,001*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat	
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Übelkeit					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566] -0,187 [-0,284; -0,089]*	*0,0015 < 0,001*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,143 [0,043; 0,479] -0,208 [-0,307; -0,108]*	*< 0,001 < 0,001*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Erbrechen					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,077 [0,010; 0,588] -0,127 [-0,198; -0,055]*	*0,0018 < 0,001*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Sodbrennen					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,037; 0,745] -0,122 [-0,205; -0,040]*	*0,0129 0,0037*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**	
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatik – Kopfschmerzen					
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)					
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,375 [0,099; 1,414]* *-0,055 [-0,129; 0,020]*	*0,2266* *0,1523*

ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SF = *Short Form*

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

  - Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

  - Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation *„Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können“* liegt eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie im *Cross-over*-Design vor (HPN-100-006). Es handelt sich um eine aktivkontrollierte Phase-III-Studie, in welcher insgesamt 45 Patienten, aufgeteilt im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat, untersucht wurden. Die Patienten in beiden Studienarmen erhielten neben der Therapie mittels Glycerolphenylbutyrat bzw. Natriumphenylbutyrat eine eiweißarme Diät sowie eine Ergänzung von Aminosäuren nach Verschreibung des Prüfarztes. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Die Studie wurde nach einer Dauer von 29 Tagen wie geplant beendet. Die Studie ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Neben der randomisierten, kontrollierten Studie wurde aufgrund der chronischen Erkrankung weitere Evidenz in Form von nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen. Drei Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-012) im *Switch-over*-Design mit einer Behandlungsdauer von jeweils sieben Tagen (Glycerolphenylbutyrat) sowie drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012SE) mit einer Beobachtungsdauer von je 12 Monaten.

In den Kurzzeitstudien waren die Patienten stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellt, bevor sie auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt wurden. Der Behandlungszeitraum betrug 1-14 Tage (UP-1204-003: 7 Tage; HPN-100-005: 7 Tage; HPN-100-006: 14 Tage; HPN-100-012: 1 Tag). Somit konnten die erhobenen Daten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat verglichen werden.

In den einarmigen Langzeitstudien wurde die medizinische Vorgeschichte (12 Monate vor Studieneinschluss) der Patienten erfasst. Aus dieser ging hervor, dass die Patienten in diesem Zeitraum ebenfalls Natriumphenylbutyrat erhalten haben (durchschnittliche Behandlungsdauer unter Natriumphenylbutyrat: Studie HPN-100-005SE = 62,5 Monate; Studie HPN-100-007 = 126,79 Monate; Studie HPN-100-012SE = 20,84 Monate).

Die in den Langzeitstudien unter Glycerolphenylbutyrat erhobenen Sicherheitsparameter konnten daher mit der medizinischen Vorgeschichte unter Natriumphenylbutyrat verglichen

werden. Gemäß Verfahrensordnung sind diese Studien der Evidenzstufe IIb zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Die Vollständigkeit des Studienpools wird durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt. Insgesamt liegt dadurch innerhalb der Kurzzeitstudien eine Patientenbasis von 80 (Glycerolphenylbutyrat) bzw. 85 Patienten (Natriumphenylbutyrat) vor sowie von insgesamt 100 Patienten in den Langzeitstudien.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

Die Studienqualität der randomisierten, kontrollierten Studie ist als hoch einzustufen. Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurde in 19 Studienzentren in 2 Ländern (USA und Kanada) jeweils mindestens ein Patient randomisiert. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte die Applikation der Therapie im *Double-Dummy*-Design. Dafür wurden Placebo-Tabletten/Placebo-Granulat (Natriumphenylbutyrat) sowie eine Placebo-Lösung (Glycerolphenylbutyrat) ohne aktiven Wirkstoff mit identischem Aussehen und identischer Verpackung im Vergleich zu dem jeweiligen aktiven Wirkstoff bereitgestellt. Beide Medikationen mussten jeweils dreimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden. In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie mit „niedrig“ beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-F).

Auch die weiteren vergleichenden Studien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012 und HPN-100-012SE) zeigten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Auch die Begleitmedikationen unter Natriumphenylbutyrat waren vor der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat vergleichbar, sodass dies keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse besaß.

Bei den Kurzzeitstudien UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012 handelt es sich um nicht randomisierte Studien. Alle Patienten der vier Kurzzeitstudien (einschließlich Studie HPN-100-006) erhielten eine stabile Dosierung von Natriumphenylbutyrat vor Eintritt in die Studie. Um das Einschlusskriterium zu erfüllen, mussten die Patienten zwischen 5 und 14 Tage Natriumphenylbutyrat eingenommen haben (UP-1204-003: mindestens 2 Wochen; HPN-100-005/HPN-100-007: mindestens 1 Woche; HPN-100-012: mindestens 5 Tage). Darüber hinaus waren die Patienten hinsichtlich der Ammoniakkonzentration im Blut eingestellt. Sowohl die Dosierungsregime als auch der Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat folgte in den Studien ähnlichen Kriterien. Auch die Einschlusskriterien in die jeweilige Studie waren vergleichbar. Dies ermöglichte ein Pooling aller Patienten im Rahmen von Meta-Analysen. Die Effekte auf Ebene der Einzelstudien waren gleichgerichtet und ergaben auf

Basis der aggregierten Daten ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. In den Studien HPN-100-005SE und HPN-100-007 fanden die Bewertungen monatlich statt, in Studie HPN-100-012 zu Monat 1, 2, 3, 6 ,9 und 12.

Auch die einarmigen Langzeitstudien HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE waren nicht randomisierte Studien. In allen drei Studien war eine Langzeitkontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut möglich. Die Dosierungsschemata der vorangegangenen Kurzzeitstudien wurden beibehalten (HPN-100-005SE, HPN-100-007: dreimal täglich; HPN-100-012SE: drei- bis viermal täglich). Die Ähnlichkeiten der Studien sowie die ähnlichen Einschlusskriterien machten ein Pooling der drei Langzeitstudien möglich. Die gleichgerichteten Effekte auf Studienebene führten zu einer Signifikanz in den Meta-Analysen.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Neben den Sicherheitsparametern „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) oder *Preferred Term (PT)*“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, wurden zusätzlich die Endpunkte „Todesfälle“, „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“, „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „Exekutive Funktionen (BRIEF)“, „Hyperammonämische Krisen (HAC)“, „Symptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36/SF-15“ berücksichtigt. Diese Endpunkte sind etabliert und wurden als patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Ein unabhängiges *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) überwachte die Sicherheit der Studienpatienten sowie auch das Vorliegen der Kriterien für eine hyperammonämische Krise. Einer Verhinderung von Doppelzählungen von unerwünschten Ereignissen in mehreren Endpunkten (*double-counting*) wurde durch entsprechende Aufbereitung der Daten Rechnung getragen. Zudem wurden bei Darstellung von Skalen entsprechend der Vorgaben des G-BA/IQWiG die Einzeldimensionen separat dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde daher für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Die weiteren vergleichenden Studien entsprechen der Evidenzstufe IIb. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Gemäß dem Methodenpapier 5.0 des IQWiG kann die Ergebnissicherheit dieser Studien noch einmal differenziert dargestellt werden. Während die Kurzzeitstudien sowie die prospektiv erhobenen Endpunkte der Langzeitstudien eine „geringe

qualitative Ergebnissicherheit“ aufweisen, wird für die historischen Vergleiche der Langzeitstudien („Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“; Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“) eine „sehr geringe Ergebnissicherheit“ angenommen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Beleglage

Im vorliegenden Dossier wurden jeweils neben den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Studie auch noch die Ergebnisse der aggregierten Studiendaten (Pooling der Kurz- oder Langzeitstudien) dargestellt. Für die Studienergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie HPN-100-006 lässt sich entsprechend der Methoden des IQWiG für eine Studie der Evidenzstufe Ib mit hoher Ergebnissicherheit ein **Hinweis** ableiten. Für homogene Meta-Analysen mit einer statistischen Signifikanz mit mehr als zwei Studien ergibt sich gemäß Methodenpapier ein Beleg für die qualitative Ergebnissicherheit. Da jedoch neben der randomisierten, kontrollierten Studie in die Meta-Analyse auch Studien mit geringerer Ergebnissicherheit einfließen, wird die Aussagekraft für die gepoolten Daten herabgestuft und ein **Anhaltspunkt** abgeleitet. Auch für das Pooling der Langzeitstudien – ohne Einbeziehung der Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie – wird ein **Anhaltspunkt** für die qualitative Ergebnissicherheit angenommen, da zwar die Ergebnisse der Einzelstudien homogen waren, die Meta-Analyse eine statistische Signifikanz aufwies sowie in dieser Orphan-Indikation mit einer Studienpopulation von 100 Patienten eine große Population abgedeckt wurde, jedoch die Ergebnisse jeweils auf Basis von nicht randomisierten kontrollierten Studien mit einer geringen Ergebnissicherheit beruhen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie sowie weitere Evidenz in Form von nicht randomisierten kontrollierten Studien herangezogen. Neben der randomisierten kontrollierten Studie mit 45 Patienten wurden daher noch drei Kurzzeitstudien (insgesamt 36 Patienten) sowie drei Langzeitstudien mit 100 Patienten in die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen einbezogen. Durch ein Pooling der Studienergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse konnte in den Kurzzeitstudien auf eine Datenbasis von insgesamt 80 Patienten und in den Langzeitstudien von 100 Patienten zurückgegriffen werden.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch eingestuft. Entsprechend der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird aufgrund der

hohen Ergebnissicherheit der randomisierten, kontrollierten Studie (HPN-100-006) sowie dem Vorliegen von Meta-Analysen mit Studien geringerer Ergebnissicherheit (UP-1204-002, HPN-100-005, HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-012, HPN-100-012SE), die Aussagekraft zum Ausmaß des Zusatznutzens als „Anhaltspunkt“ gewertet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie HPN-100-006 sowie der weiteren Evidenz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Störung der Stickstoffausscheidung einhergehen und somit zur Hyperammonämie führen können. [Mayatepek 2014] Mit Ausnahme der Hyperargininämie sind alle Subtypen durch lebensbedrohliche Ammoniakkonzentrationen gekennzeichnet. [Mönch 2010] Klinisch manifestiert sich ein Harnstoffzyklusdefekt in einer Neurotoxizität durch den krankhaft erhöhten Ammoniakgehalt (> 150 µmol/l bei Neugeborenen und > 100 µmol/l jenseits des Neugeborenenalters; Notfallbehandlung bei > 200 µmol/1) im Blut (Hyperammonämie) [Mayatepek 2014, Mönch 2010], der unbehandelt zu Enzephalopathien, Entwicklungsstörungen, Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund von Gehirnödemen führen kann. [Cohn 2004, Rüegger 2014, Summar 2001a] Sowohl akute schwere Hyperammonämien (Ammoniakspiegel > 1.000 µmol/l) als auch chronische Hyperammonämien mäßigen Grades sind lebensbedrohliche Zustände und führen zu schweren irreversiblen Schäden am zentralen Nervensystem. [Schwarz 2005]

Eine Überlegenheit der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumphenylbutyrat zeigte sich sowohl in der Morbidität als auch in der Sicherheit. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich dabei hinsichtlich der „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“, „Durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“, „Exekutive Funktionen (BRIEF)“, „Hyperammonämische Krise (HAC)“, „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ und Symptomatik. Lediglich beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Flatulenz“ fand sich ein Vorteil zugunsten der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat.

Morbidität

„24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“

Die Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut stellt einen wesentlichen Bestandteil in der Behandlung des Harnstoffzyklusdefektes dar. Durch den bestehenden Enzym- oder Transporterdefekt, kann Ammoniak nicht mehr vom Körper entgiftet werden und reichert sich in toxischen Konzentrationen im Körper an. Hauptsächlich ist dabei das Gehirn betroffen. Die bei erhöhter Ammoniakkonzentration entstehende akute Hyperammonämie ist lebensbedrohlich und kann schnell zum Tod führen. Auch die chronische Hyperammonämie

zeichnet sich durch einen schwerwiegenden Zustand aus, der von psychischen und neurologischen Veränderungen geprägt ist. Oftmals ist diese Veränderung irreversibler Art. [Ah Mew 1993, Diaz 2013, Häberle 2012b] Bei Kindern mit einem vollständigen OTC-Enzymdefekt 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]

Daher ist das Therapieziel nicht nur eine Verbesserung der Kontrolle der Ammoniakkonzentration, sondern auch eine effektivere Senkung des Ammoniakspiegels im Blut. Folglich wird eine Entgleisung der Ammoniakkonzentration als schwerwiegendes Ereignis/Folgekomplikation eingestuft.

Für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ zeigte sich für die randomisierte kontrollierte Studie HPN-100-006 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,3155). Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erzielte im Vergleich mit Natriumphenylbutyrat jedoch eine stärkere Senkung des Ammoniakspiegels (Verhältnis der geometrischen Mittel = 0,91 (95 %-KI [0,799; 1,034])).

Dieser Trend zeigte sich zudem übereinstimmend in den drei weiteren Switch-over-Studien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) (Abbildung 131). Die aggregierten Daten ergaben daher ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und verdeutlichten die bessere Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut. Das geometrische Mittel betrug 0,84 (95 %-KI [0,740; 0,949]) mit einem p-Wert von p = 0,0017.

Der normale Bereich (*upper limit of normal* = ULN) eines Ammoniak-Plasmaspiegels liegt gemäß Literatur zwischen 0-≤ 35 µmol/l. [National Organization of Rare Disorders (NORD) 2012, Summar 2001b] Dieser Grenzwert wurde auch in den Kurz- und Langzeitstudien zugrunde gelegt. In Abbildung 131 wurde der Grenzwert entsprechend des Endpunkts „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ auf 24 Stunden hochgerechnet (35 µmol/l x 24 Stunden = 840 µmol/l*h). Wie Abbildung 131 verdeutlicht, senkt Glycerolphenylbutyrat auf Ebene aller Einzelstudien sowie im Pooling die Ammoniakkonzentration unterhalb des *Upper Limit of Normal* (≤ 840 µmol/l*h oder ≤ 35 µmol/l).

Eine Absenkung der Ammoniakkonzentration unterhalb des ULN unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat wurde lediglich in Studie HPN-100-005 erreicht. In Studie UP-1204-003, HPN-100-006, HPN-100-012 und im Pooling befand sich die Ammoniakkonzentration unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat oberhalb des Referenzbereiches. Demnach ist die Senkung des Ammoniakspiegels bei den Patienten trotz der Therapie mit Natriumphenylbutyrat unzureichend (subklinische hyperammonämische Bereiche [Chow 2004]). Da jeder Patient eine unterschiedliche Konzentration an Ammoniak im Blut toleriert,

ist es enorm wichtig, den Ammoniak-Plasmaspiegel im Normbereich zu halten. Konstante Werte oberhalb des Normbereiches können möglicherweise für den Patienten fatale Folgen haben und sich zum Beispiel in einer kognitiven Beeinträchtigung abbilden.

Gemäß der AM-NutzenV ergibt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen.

Daraus leitet sich für den Endpunkt „24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut“ auf Ebene der Studienpopulationen ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** ab.

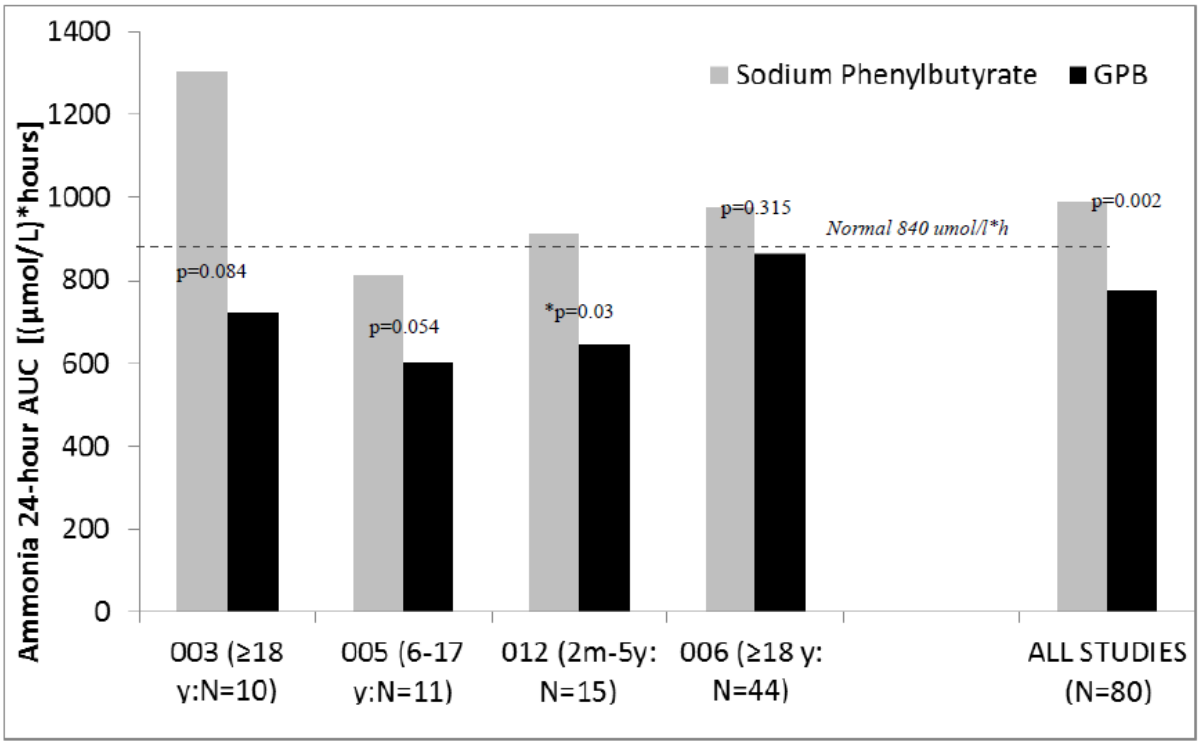

Abbildung 131: 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut – ITT Population; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015]
GPB = Glycerolphenylbutyrat; hour = Stunde; y = Jahre; Sodium phenylbutyrate = Natriumphenylbutyrat

„Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“

Wie bereits beim vorherigen Endpunkt beschrieben, stellt die Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut eine Schlüsselfunktion bei der Behandlung des Harnstoffzyklusdefektes dar.

Die Untersuchung des Endpunkts „tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ zeigte für die randomisierte, kontrollierte Studie HPN-100-006 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 0,2599). Mit einer Mittelwertdifferenz von -3,70 ergab sich jedoch ein Trend zugunsten von Glycerolphenylbutyrat.

Auch in den weiteren Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005 und HPN-100-012) war eine stärkere Senkung der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu beobachten. Auf Basis der aggregierten Daten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glycerolphenylbutyrat mit einer Mittelwertdifferenz von -6,13 (95 %-KI [-10,587; -1,680]) und einem p-Wert von p = 0,0076.

Abbildung 132 verdeutlicht den Verlauf der Ammoniakkonzentration im Blut über 24 Stunden nach der Einnahme von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat auf Basis der gepoolten Daten. Dabei zeigt sich eine statistische Signifikanz nicht nur für die tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut zugunsten von Glycerolphenylbutyrat, sondern auch für die überwiegenden Messzeitpunkte (8, 12, 16 und 24 Stunden). Dabei zeigte sich, dass eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu einer Behandlung mit Natriumphenylbutyrat im Stande war, den Ammoniakwert im Zeitraum von 24 Stunden überwiegend in den Normalbereich (0-≤ 35 µmol/l) zu senken. [Summar 2001b] Für Natriumphenylbutyrat lagen lediglich die Werte zu Stunde 0 und 24 im Normalbereich.

Die erhöhte Ammoniakkonzentration im Blut nach vier Stunden unter Glycerolphenylbutyrat lässt sich durch die langsame Freisetzung mittels Pankreaslipasen im Darm erklären. Durch Hydrolisierung entsteht aus dem Pre-Prodrug Glycerolphenylbutyrat 4-Phenylbutyrsäure, welches durch beta-Oxidation zum aktiven Bestandteil Phenylacetat umgewandelt wird. Das Prodrug Natriumphenylbutyrat wird dagegen im Magen sehr schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt, wodurch es erstmal nicht zu einem starken Anstieg der Ammoniakkonzentration im Blut kommt. Jedoch resultiert das rasche Anfluten des aktiven Metaboliten bei Natriumphenylbutyrat nicht in eine langfristige Absenkung der Ammoniakkonzentration im Blut (Abbildung 132). Die verbesserte Pharmakokinetik des Wirkstoffes Glycerolphenylbutyrat als Pre-Prodrug führt im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat insgesamt zu einer langsameren und stetigeren Freisetzung und damit einhergehend zu einer besseren Kontrolle der Ammoniakkonzentration am Nachmittag und während der Nacht.

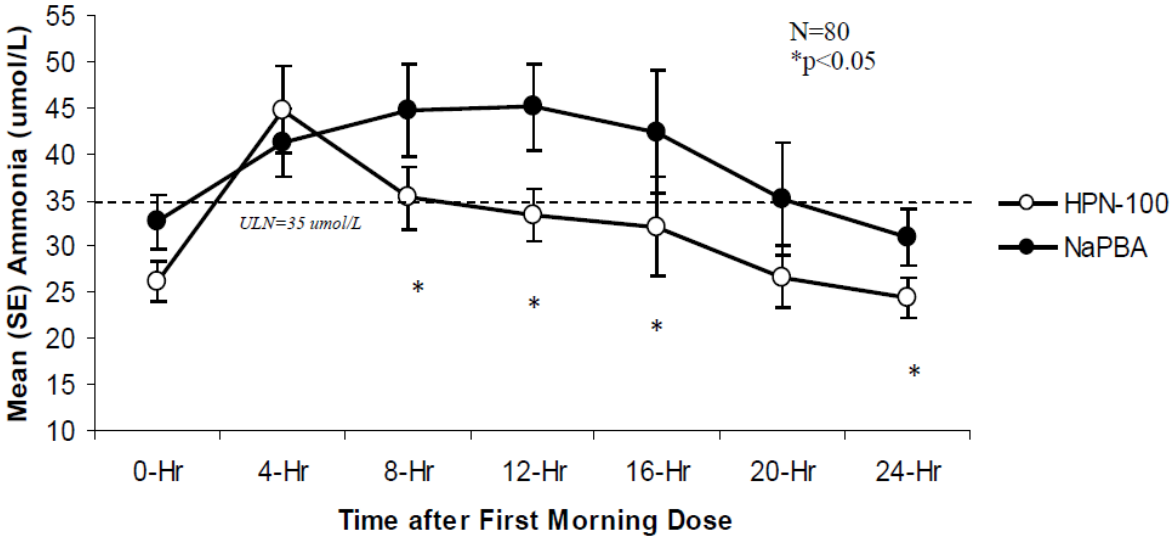

Abbildung 132: Durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut über 24 Stunden nach Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat für verschiedene Messzeitpunkte – ITT Population; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015]
HPN-100 = Glycerolphenylbutyrat; hr = Stunden; Mean = Mittelwert; NaPBA = Natriumphenylbutyrat; SE = Standardfehler

Die sehr gute Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut innerhalb der vier Kurzzeitstudien bestätigte sich zudem in den drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) (Abbildung 133). Auch in einem Zeitraum von 12 Monaten zeigten die Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat eine effektive Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut. Abbildung 134 bis Abbildung 136 stellen dies noch einmal unter Einbeziehung der Behandlung von Natriumphenylbutyrat für die Kurz- und Langzeitstudien gegenüber.

Die tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut lag in den Kurzzeitstudien unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat – mit Ausnahme der Studie HPN-100-005 – oberhalb des Grenzwertes von 35 µmol/l (UP-1204-003: 45,84 µmol/l; HPN-100-005: 31,34 µmol/l; HPN-100-006: 38,41 µmol/l; HPN-100-012: 37,01 µmol/l; Tabelle 4-42). Eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat konnte die Ammoniakkonzentration jedoch unterhalb des Grenzwertes senken (UP-1204-003: 32,71 µmol/l; HPN-100-005: 23,91 µmol/l; HPN-100-006: 34,71 µmol/l; HPN-100-012: 25,24 µmol/l; Tabelle 4-42).

Wie der Abbildung 134 und Abbildung 135 zu entnehmen ist, liegen die Ammoniakspiegel zu Studienbeginn der Langzeitstudie jeweils etwas höher. Dies resultierte aus den neu eingeschlossenen Patienten, welche bis dahin eine Behandlung mit Natriumphenylbutyrat erhalten und nicht an der jeweiligen vorangegangenen Kurzzeitstudie teilgenommen haben. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in Abbildung 136 wider. Zu Monat 0 liegt die Ammoniakkonzentration mit 35,36 µmol/l marginal oberhalb des Grenzwertes. Dieser Wert umfasst jedoch die Patienten unter Glycerolphenylbutyrat aus der Kurzzeitstudie HPN-100-012 sowie die neu eingeschlossenen Patienten unter Natriumphenylbutyrat

(Ammoniakkonzentration aller 23 Patienten vor Einschluss in eine Studie (Kurz- bzw. Langzeit) mit Glycerolphenylbutyrat: 56,42 µmol/l). [Hyperion Therapeutics 2013]

Nach einer Woche Behandlung dieser 8 Patienten mit Glycerolphenylbutyrat lag die Ammoniakkonzentration weit unterhalb des ULN. Dies bestätigte sich auch für die restlichen 12 Monate unter Behandlung. Diese Langzeitkontrolle ist für die Patienten mit einer lebenslang begleitenden chronischen Erkrankungen von besonderer Bedeutung.

Insgesamt ließ sich trotz der stabilen Einstellung des Ammoniak-Plasmaspiegels unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat eine signifikante Reduktion der Ammoniakkonzentration im Blut zugunsten von Glycerolphenylbutyrat nachweisen. Dieser Effekt konnte durch Nachweis in drei Langzeitstudien auch über einen Zeitraum von 12 Monaten bestätigt werden.

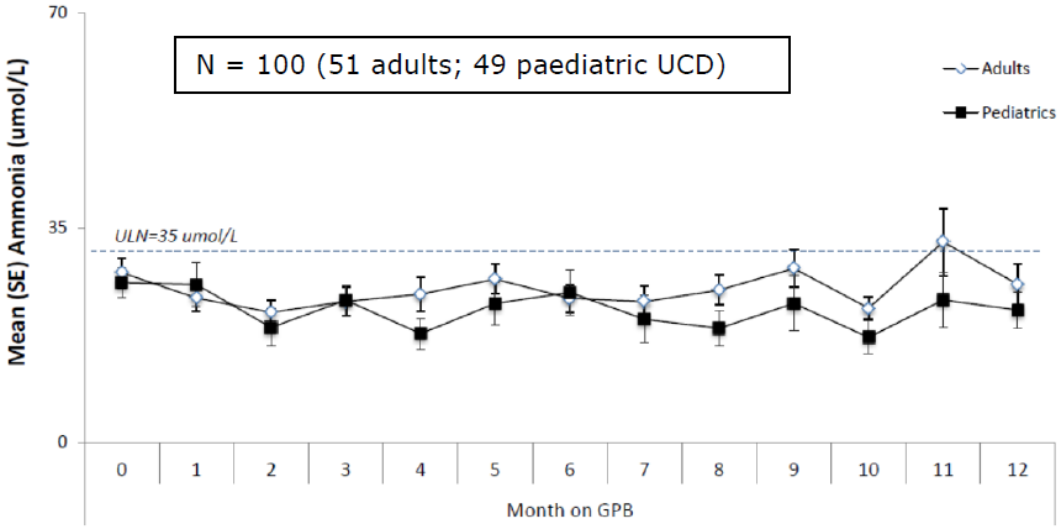

Abbildung 133: Langzeit Ammoniakkonzentration im Blut von Patienten, die mit Glycerolphenylbutyrat über 12 Monate behandelt wurden; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015]

Adults = Erwachsene; GPB = Glycerolphenylbutyrat; Mean = Mittelwert; Month = Monat; Pediatrics = Kinder/Jugendliche; SE = Standardfehler; UCD = Harnstoffzyklusdefekt

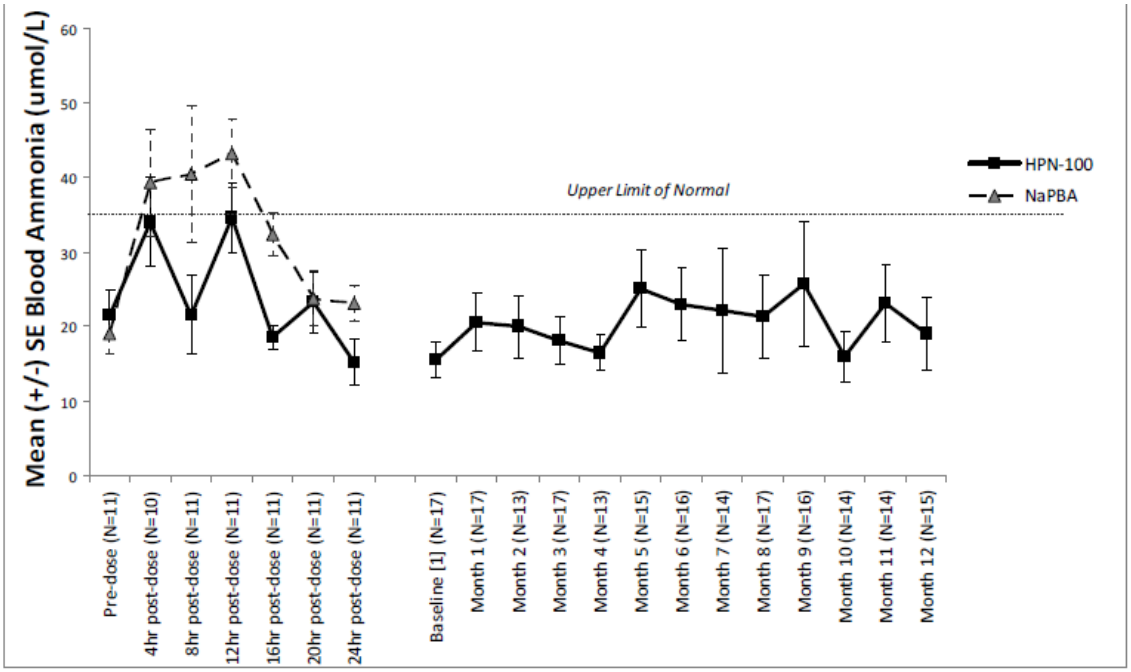

Abbildung 134: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit einschließlich der Switch-over-Studie (HPN-100-005) sowie der anschließenden Langzeitstudie (HPN-100-005SE) [Hyperion Therapeutics 2011c]

Baseline = Studienbeginn; Blood = Blut; HPN = Glycerolphenylbutyrat; hour = Stunde; Mean = Mittelwert; Month = Monat; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; NaPBA = Natriumphenylbutyrat; pre-dose = vor Einnahme der Medikation; post-dose = nach Einnahme der Medikation; SE = Standardfehler; *Upper limit of normal* (≤ 35 µmol/l) = oberhalb des Grenzwertes

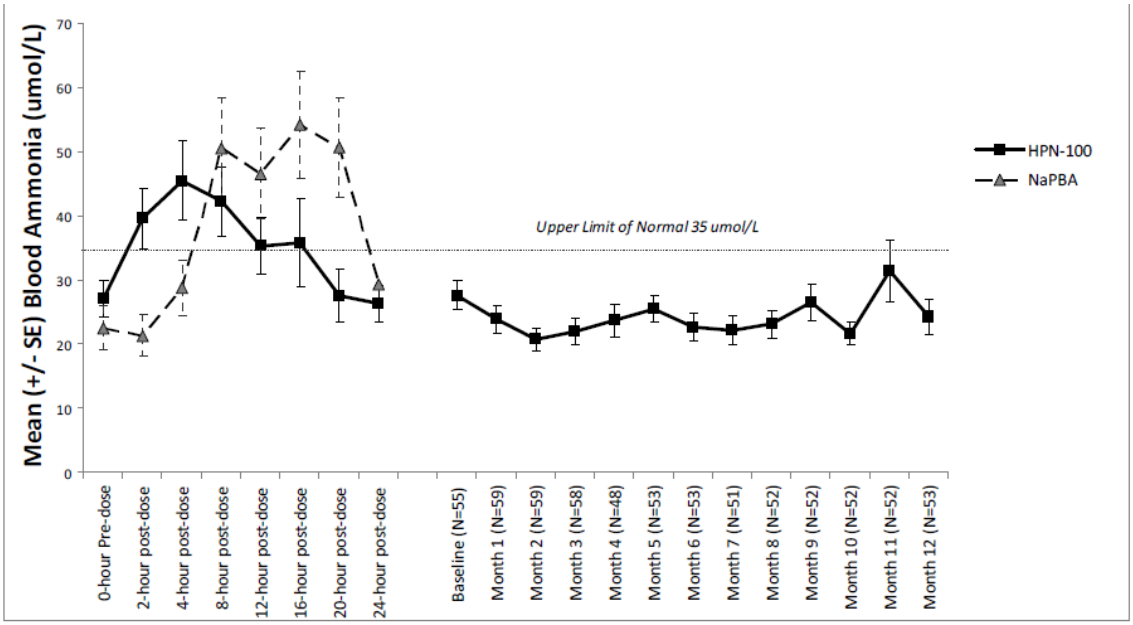

Abbildung 135: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit einschließlich der *Cross-over*-Studie (HPN-100-006) sowie der anschließenden Langzeitstudie (HPN-100-007) [Hyperion Therapeutics 2011d]

Baseline = Studienbeginn; Blood = Blut; HPN = Glycerolphenylbutyrat; hour = Stunde; Mean = Mittelwert; Month = Monat; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; NaPBA = Natriumphenylbutyrat; pre-dose = vor Einnahme der Medikation; post-dose = nach Einnahme der Medikation; SE = Standardfehler; *Upper limit of normal* (≤ 35 µmol/l) = oberhalb des Grenzwertes

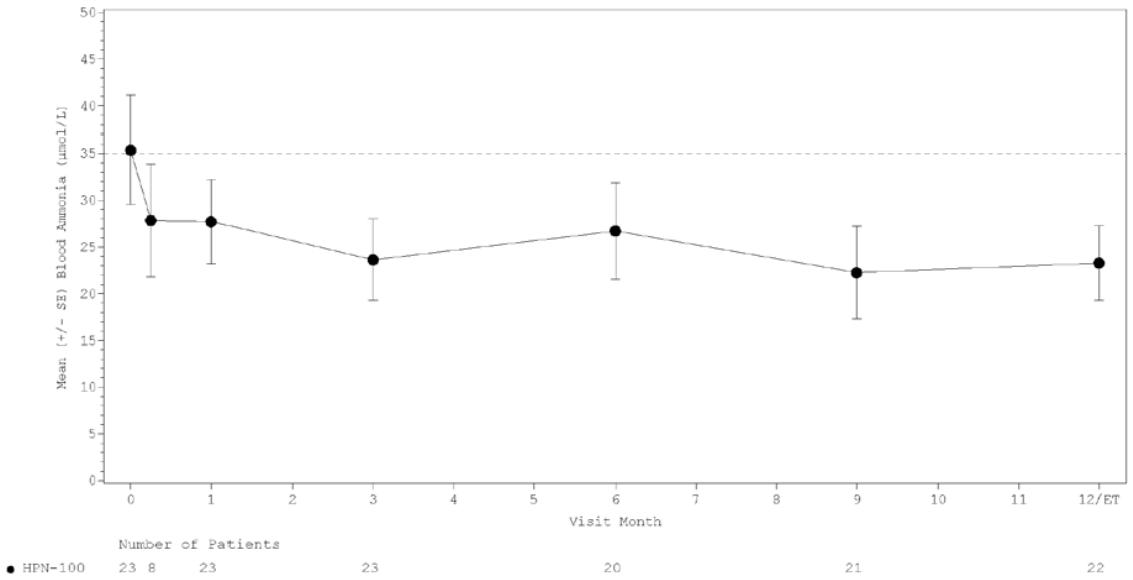

Abbildung 136: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut (+/- Standardfehler) über die Zeit für die Langzeitstudie HPN-100-012SE [Hyperion Therapeutics 2013]

Blood = Blut; HPN-100 = Glycerolphenylbutyrat; Mean = Mittelwert; Month = Monat; *Number of patients* = Anzahl der Patienten in der Auswertung; SE = Standardfehler

Gemäß AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt „Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut“ ergibt sich damit auf Ebene der Studienpopulationen ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.

„Exekutive Funktionen (BRIEF)“

Exekutive Funktionen repräsentieren höhere kognitive Verarbeitungsmechanismen [Stuss 1984], die bei der Planung von Handlungen oder schrittweisen Verfolgung von Intentionen von zentraler Bedeutung sind. Sie bezeichnen in ihrer Gesamtheit unabhängige Regulations- und Kontrollmechanismen (die selektiv gestört sein können), welche für die flexible Anpassung von situations- und zielorientierten menschlichen Handlungen – insbesondere bei unerwarteten Situationen, die neue Reaktionsmuster erfordern – ausschlaggebend sind. Betroffenen Patienten ist es somit häufig nicht möglich, ein eigenständiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Die exekutiven Fähigkeiten sind in hohem Maße vom Arbeitsgedächtnis abhängig und beeinflussen das individuelle Verhalten bei mehrschichtigen Problemstellungen. [Gropman 2013] Somit ist es vielen Patienten nicht möglich, eine weiterführende Ausbildung zu beginnen bzw. komplexe Tätigkeiten auszuführen. [Drechsler 2007, Robbins 1998] Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen können sich als schwerwiegende Folgekomplikationen aus hyperammonämischen Krisen oder einer langfristigen, kontinuierlichen Erhöhung des Ammoniakplasmaspiegels ergeben.

Patienten mit partiellen Enzymdefekten (z. B. heterozygote OTC-Frauen) stellen in diesem Kontext eine Sondersituation dar. [Batshaw 1980, Gyato 2004] Die Erkrankung tritt bei diesen Frauen oftmals erst relativ spät in besonderen Stoffwechselsituationen auf (z. B. Schwangerschaft). Auch verzichten Betroffene – bedingt durch den oftmals milderen Krankheitsverlauf – häufig eigenmächtig auf eine Therapie bzw. weisen eine schlechte Compliance mit den Therapieempfehlungen auf. Dies führt langfristig zu einem schrittweisen mentalen Abbau, der im Alltagsleben lange Zeit nicht prioritär wahrgenommen wird, da die meisten Patienten nicht in akademischen Berufen, sondern häufig in einfachen Lehrberufen bzw. Anlerntätigkeiten beschäftigt sind. Eine generelle Aussage, ob die Patienten unter dieser Situation wirklich leiden bzw. eine niedrigere Lebensqualität haben, kann anhand der aktuellen Studienlage nicht getroffen werden.

Aufgrund seiner hohen Bedeutung für eine eigenständige und selbstbestimmte Lebensführung wird der Endpunkt „exekutive Funktionen“ als schwerwiegende Folgekomplikation eingestuft.

Gemäß dem Benutzerhandbuch des „*Behaviour Rating of Executive Function*“ weisen Werte in Höhe von 65 bereits eine klinisch signifikante Dysfunktion auf. [Gioia 2000a] Abbildung

137 zeigt auf Basis der aggregierten Daten (HPN-100-005SE und HPN-100-007), dass die Patienten (6-17 Jahre) zu Studienbeginn in allen Dimensionen moderat erhöhte Werte bis zu *borderline* Signifikanzen für die exekutiven Funktionen aufwiesen.

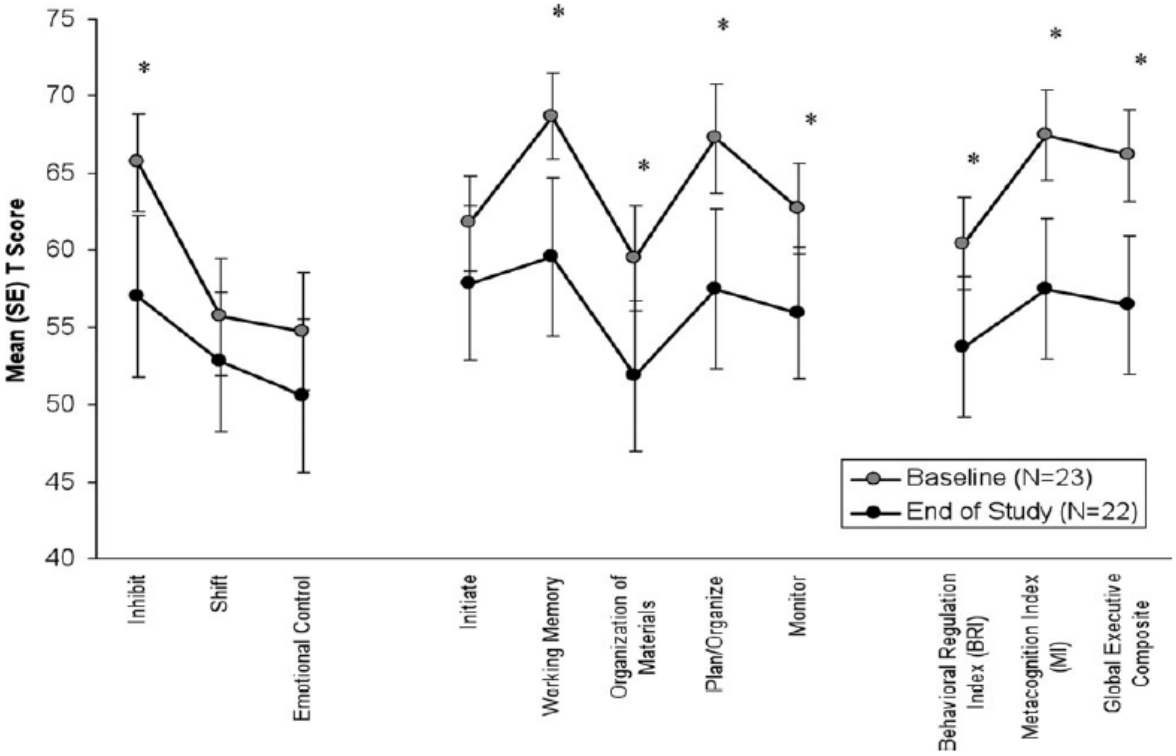

Abbildung 137: Durchschnittliche T-Werte der BRIEF Dimensionen der Kinder/Jugendlichen (6-17 Jahre) zu Studienbeginn und nach 12 monatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; entnommen aus [Diaz 2013]
Der Asterisk gibt einen klinisch signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ an.

Nach 12 monatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat ließen sich auf Basis der 23 Patienten nicht nur verbesserte exekutive Funktionen für die drei übergeordneten Kategorien (Verhaltensregulations-Index, Kognitiver Regulations-Index und exekutiver Gesamtwert) feststellen, sondern auch für die überwiegende Anzahl an Einzeldimensionen („Hemmen“: $p = 0,0072$; „Arbeitsgedächtnis“: $p = 0,0041$; „Ordnen/Organisieren“: $p = 0,0263$; „Planen/Strukturieren“: $p = 0,0012$; „Überprüfen“: $p = 0,0058$). Die Mittelwertdifferenz des exekutiven Gesamtwertes betrug -9,80 (95 %-KI [-14,971; -4,629]) mit einem p-Wert von $p = 0,0008$. Auch die beiden Indices zeigten mit einer Mittelwertdifferenz von -7,40 (95 %-KI [-13,887; -0,913], $p = 0,0275$; Verhaltensregulations-Index) und -9,60 (95 %-KI [-14,347; -4,853], $p = 0,0005$; Kognitiver Regulations-Index) einen statistisch signifikanten Unterschied in Monat 12.

Die aggregierten Studienergebnisse weisen eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-18 Jahren unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat über einen Zeitraum von 12 Monaten auf. Diese signifikante Verbesserung ist für Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt von großer Bedeutung und reflektiert darüber hinaus noch einmal die klinische Relevanz einer effektiven Ammoniakkontrolle der betroffenen Patienten (Abbildung 133). Eine Studie von Krivitzky et al. an 92 Kindern und Jugendlichen verdeutlicht, dass neurokognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt nicht nur bei einer frühen Diagnose der Erkrankung sondern auch bei einer späten Manifestation ein Problem darstellen. [Krivitzky 2009]

Eine Reduktion des BRIEF um 10 %-Punkte innerhalb eines Zeitraums von nur 12 Monaten ist dabei in Anbetracht der Auswirkungen auf die Lebenszeit als deutliche Verbesserung einzustufen. Unter Zugrundelegung der AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „exekutive Funktionen (BRIEF)“ auf Ebene der Studienpopulationen ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.

„Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“

Die hyperammonämische Krise stellt zu jeder Zeit eine metabolische Notfallsituation dar, welche umgehend intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Stoffwechselzentrum therapiert werden muss. [Bodamer 2009] Selbst nach überstandener hyperammonämischen Krise leiden die meisten Patienten in Folge eines Hirnödems an bleibenden neurologischen Schäden. [Häberle 2014]

In den drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) mussten 18/19 Patienten (94,7 %) mit einer hyperammonämischen Krise unter Glycerolphenylbutyrat und 29/30 Patienten (96,7 %) der Patienten mit einem Ereignis unter Natriumphenylbutyrat hospitalisiert werden (HPN: 005SE = 2/3, 007 = 9/9, 012SE = 7/7; NaPBA: 005SE = 4/5, 007 = 10/10, 012SE = 15/15).

Insgesamt führten 26/27 (96,3 %) aller hyperammonämischen Krisen unter Glycerolphenylbutyrat und 49/54 (90,7 %) aller hyperammonämischen Krisen unter Natriumphenylbutyrat zu einer Hospitalisierung (HPN: 005SE = 2/3, 007 = 12/12, 012SE = 12/12; NaPBA: 005SE = 5/8, 007 = 17/17, 012SE = 27/29).

Diese Hospitalisierungen fanden unabhängig von der aufgetretenen Symptomatik neben dem erhöhten Ammoniakspiegel von ≥ 100 µmol/l statt. Das Symptom konnte zum Beispiel auch wiederkehrendes Erbrechen sein, welches gemäß Grading noch nicht unter ein schwerwiegendes Ereignis fallen würde. Jedoch muss beim ersten Anzeichen einer hyperammonämischen Krise sofort intensivmedizinisch gehandelt werden. Bei

Nichtbehandlung führt z. B. mehrfaches Erbrechen automatisch zu einem vermehrten Ausscheiden des eingenommen stickstoffbindenen Arzneimittels, wodurch die Ammoniakkonzentration immer weiter in toxische Bereiche ansteigen würde. Die Folge wären schwerwiegendere Symptome wie zum Beispiel Lethargie, das Verlieren des Bewusstseins bis hin zum Koma. Daher wird durch ein frühes Eingreifen bei einer hyperammonämischen Krise versucht, den resultierenden Langzeitschäden vorzubeugen.

Die erforderliche sofortige intensivmedizinische Behandlung, die durch zu spätes Eingreifen entstehende lebensbedrohlichen Situation, die Schwere sowie die notwendige Hospitalisierung der Patienten lassen die hyperammonämische Krise als schwerwiegendes, patientenrelevantes Ereignis einstufen.

Für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ zeigte sich für die Studie HPN-100-006 kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen (ARR = -0,022 (95 %-KI [-0,088; 0,043]), p = 1,0000). Während ein Ereignis unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat auftrat (1/45 [2,2 %]), erlitten die Patienten unter Glycerolphenylbutyrat keine hyperammonämische Krise (0/45 [0,0 %]).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycerolphenylbutyrat konnte jedoch beim Pooling der Ergebnisse der einarmigen Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) gezeigt werden (OR = 0,389 (95 %-KI [0,162; 0,931]), p = 0,0433). Die unter der 12 monatigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat aufgetretenen HACs wurden dabei mit den historischen Daten derselben Patienten im Zeitraum 12 Monate vor der Behandlung verglichen. Insgesamt erlitten unter Glycerolphenylbutyrat lediglich 19,0 % (19/100) der Patienten eine hyperammonämische Krise im Vergleich zu 30,0 % (30/100) der Patienten im Zeitraum von 12 Monaten vor Einschluss in die Studie. Eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat senkte damit das Risiko für eine HAC um 11,0 % (95 %-KI [-0,206; -0,014], p = 0,0241)

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich daraus eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, welche einem geringen Zusatznutzen entspricht.

Für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)“ zeigt sich auf Ebene der Studienpopulationen ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.

„Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“

Die hyperammonämische Krise stellt – wie zuvor beschrieben – nicht nur ein sehr schweres und lebensbedrohliches Ereignis dar, sondern resultiert auch in möglichen irreversiblen Langzeitschäden. 90,7 % bis 96,3 % aller in den Studien bzw. 12 Monate vor Einschluss in die Studien aufgetretenen hyperammonämischen Krisen führten zu einer Hospitalisierung der Patienten. Insbesondere die Schwere, die Dauer und die Häufigkeit einer hyperammonämischen Krise besitzen einen großen Einfluss auf die Prognose des weiteren

Krankheitsverlaufes. [Msall 1984, Rüegger 2014] Daher ist es für die Patienten mit Harnstoffzyklusdefekt von besonderer Bedeutung, die Anzahl an hyperammonämischen Krisen während ihrer Erkrankung möglichst niedrig zu halten.

In der Studie HPN-100-006 erlitt ein Patient eine hyperammonämische Krise im Natriumphenylbutyrat-Arm. Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat kein Ereignis auf. Die beiden Behandlungsgruppen wiesen mit einer Mittelwertdifferenz von -0,02 (95 %-KI [-0,067; 0,023]) und einem p-Wert von p = 1,0000 keine statistische Signifikanz auf.

Auf Ebene der aggregierten Daten (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) traten unter Glycerolphenylbutyrat insgesamt 27 hyperammonämische Krisen auf. Im gleichen Zeitraum vor der Behandlung erlitten die 100 Patienten 54 hyperammonämische Krisen (Abbildung 138). Dies entspricht einer Reduktion an HACs von 50,0 % unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Die Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer Mittelwertdifferenz von -0,27 (95 %-KI [-0,439; -0,101]) und einem p-Wert von p = 0,0014.

Dieses signifikant verbesserte Langzeitergebnis einer 50 %igen Reduktion von hyperammonämischen Krisen unter der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat spiegelt die klinische Relevanz einer guten Ammoniakkontrolle im Blut bei Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt wider (Abbildung 133).

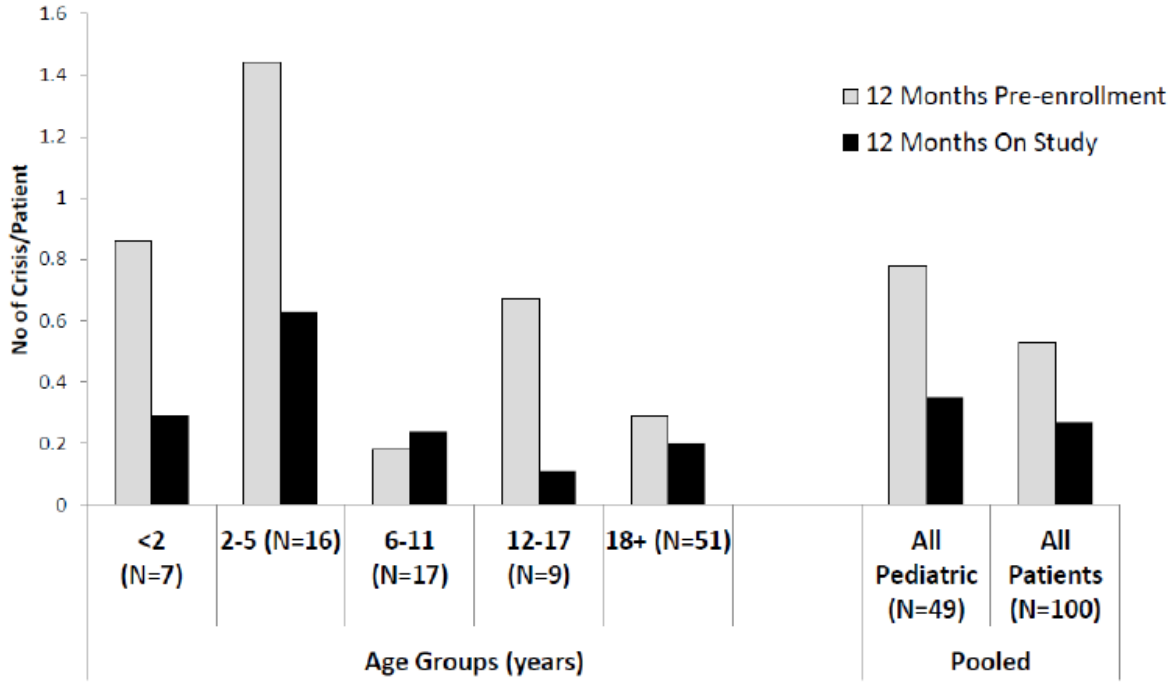

Abbildung 138: Anzahl an hyperammonämischen Krisen pro Patient; entnommen aus [Horizon Therapeutics Limited 2015]

30 Patienten hatten 53 HACs (alte Auswertung) im vorherigen Jahr unter Natriumphenylbutyrat und 19 Patienten hatten 27 HACs unter der 12 monatigen Behandlung von Glycerolphenylbutyrat.

12 Months Pre-enrollment = 12 Monate vor Einschluss in die Studie (Natriumphenylbutyrat); 12 Months on study = 12 Monate unter Behandlung (Glycerolphenylbutyrat); Age groups = Altersgrupppen; all pediatrics = alle Kinder/Jugendlichen; all patients = alle Patienten; years = Jahre; No of crisis = Anzahl an hyperammonämischen Krisen

Bei Betrachtung von 88 Patienten, die nach den Langzeitstudien an einer anschließenden Phase-IV-Studie (HPN-100-011; mittlere Dauer: 552 Tage) teilgenommen haben, zeigt sich, dass sich die Anzahl an hyperammonämischen Krisen auch bei seltener Kontrolle der Patienten (alle sechs Monate) ähnlich zu den Langzeitstudien verhält (Abbildung 139). [Hyperion Therapeutics 2014b] Besonders auffällig ist die Dauerhaftigkeit des Ergebnisses hinsichtlich der Gruppe der pädiatrischen Patienten, welche die vulnerabelste Gruppe unter Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt darstellen.

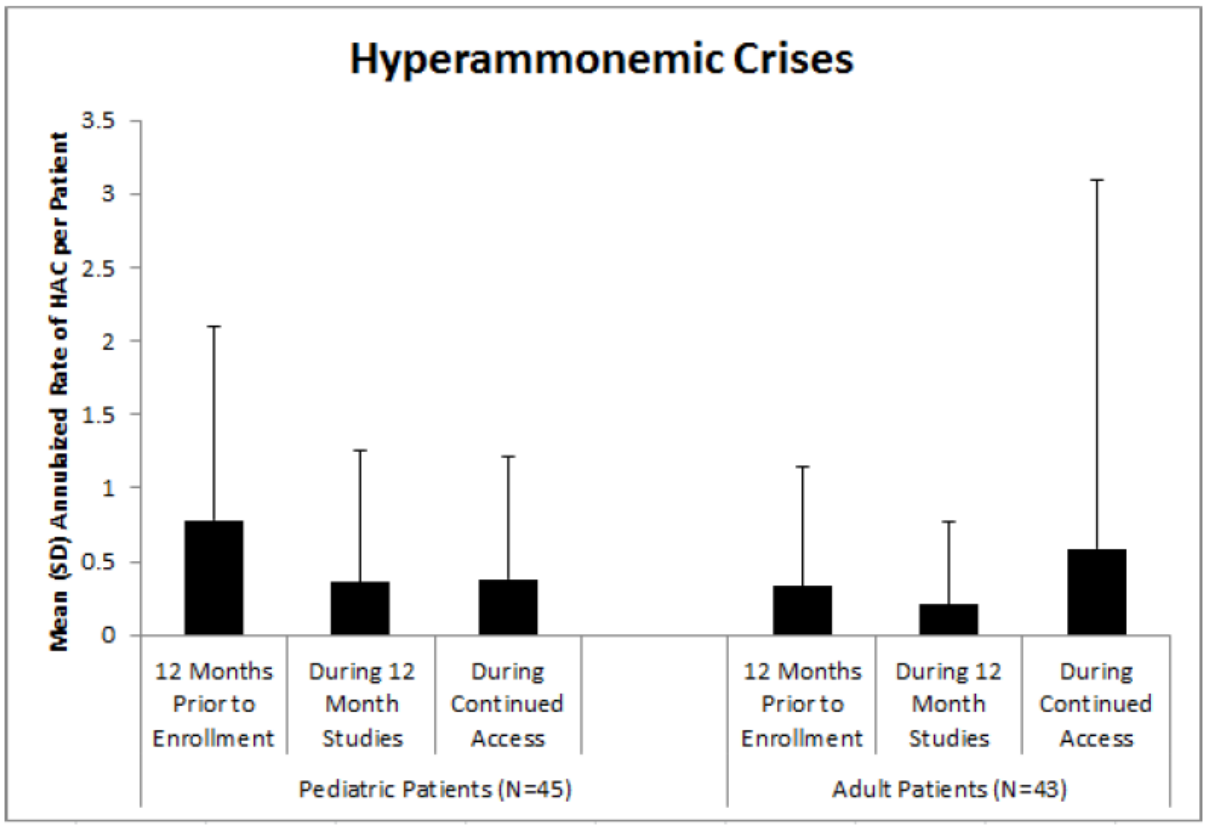

Abbildung 139: Mittlere jährliche Anzahl an hyperammonämischen Krisen pro Patient während der fortgesetzten Phase-IV-Studie HPN-100-011 differenziert nach Alter [Hyperion Therapeutics 2014b]

12 Months Pre-enrollment = 12 Monate vor Einschluss in die Studie (Natriumphenylbutyrat); 12 Months on study = 12 Monate unter Behandlung (Glycerolphenylbutyrat); During continued access = Während der Phase-IV-Studie (Glycerolphenylbutyrat); adult = Erwachsene; annualized rate = jährliche Rate; HAC = Hyperammonämische Krise; pediatrics = Kinder/Jugendlichen; Mean = Mittelwert

Eine geringere Häufigkeit an hyperammonämischen Krisen unter Behandlung mit Glycerolphenylbuytrat zeigte sich zudem auch im Rahmen einer Studie an 10 Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren. Sechs der 10 Patienten wurden in der Studie von Natriumphenylbutyrat, ein Patient von Natriumbenzoat sowie ein Patient von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Bei zwei Patienten handelte es sich um Neudiagnosen, welche sich nicht in einer hyperammonämischen Krise äußerten. Die durchschnittliche Anzahl an HACs vor Studieneinschluss betrug 2,9 (3,38 Standardabweichung) und unter Glycerophenylbutyrat nur noch 0,8 (1,39 Standardabweichwung). Insgesamt wiesen diese 10 Patienten eine Rate an hyperammonämischen Krisen vor Studieneinschluss von 0,011 auf, welche in der sechsmonatigen Sicherheitsbeobachtung unter Glycerolphenylbutyrat auf eine Rate von 0,005 (N = 9) gesenkt werden konnte. Insbesondere die Anzahl der Patienten welche vier oder mehr HACs zeigten (vor Studieneinschluss vier Patienten = 40,0 %) konnte auf einen Patienten unter Glycerolphenylbutyrat (11,1 %) gesenkt werden. [Horizon Therapeutics 2017]

In der Publikation von Berry et al. aus dem Jahr 2017 konnte zudem im Rahmen eines Pooling der Patienten im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren (Studien HPN-100-012SO, HPN-100-012SE, HPN-100-011 und HPN-100-009) gezeigt werden, dass die Reduktion in der Anzahl an HACs vergleichbar mit derer der älteren Patientenpopulation ist (siehe Abbildung 140). [Berry 2017]

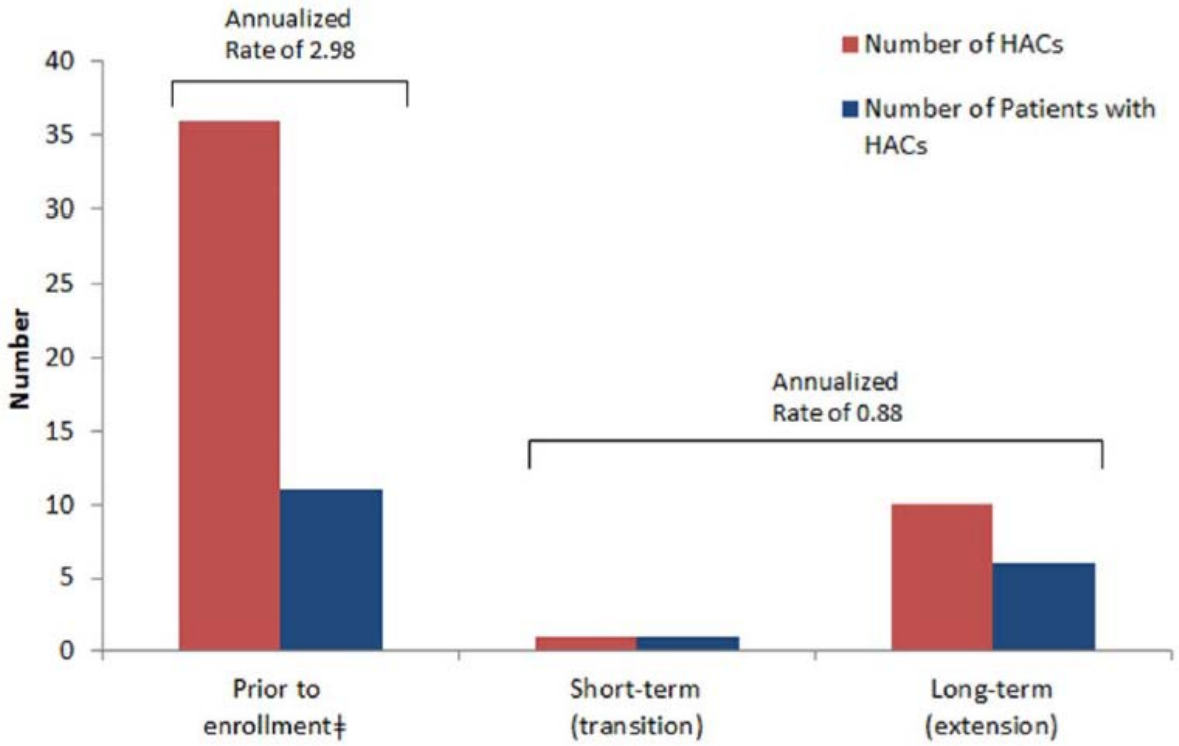

Abbildung 140: Anzahl an hyperammonämischen Krisen vor Studieneinschluss und in der Lanzeitbeobachtung bei Patienten im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren. [Berry 2017]

Gemäß AM-NutzenV lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome (50 %ige Reduktion von hyperammonämischen Krisen unter der Behandlung von Glycerolphenylbutyrat) ableiten.

Insgesamt leitet sich auf Ebene der Studienpopulationen für den Endpunkt „Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)“ ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Sicherheit

„Symptomatik“

Unter der Symptomatik sind alle Symptome zu verstehen, die aufgrund der Behandlung des Harnstoffzyklusdefektes auftreten. Die Symptome bzw. Nebeneffekte der Behandlung – wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Körpergeruch etc. – können in der Folge einen direkten Einfluss auf die Therapietreue, die Lebensqualität sowie auch die Morbidität der Patienten haben. Da diese Symptome generell auch als unerwünschte Ereignisse erfasst werden, besitzen diese *per se* Patientenrelevanz (kein *double counting*; siehe Abschnitt 4.2.5.2). Aufgrund des milden oder moderaten Schweregrades der jeweiligen Ereignisse ist dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende Symptome/Nebenwirkungen zuzuordnen.

In den drei Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE) wurde die Anzahl der auftretenden Symptome pro Patient unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat (Studienbeginn) und Glycerolphenylbutyrat (Monat 3) untersucht. Während die Patienten unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat im Durchschnitt 2,5 Symptome pro Patient zeigten, waren es in Monat 3 unter Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat im Durchschnitt nur noch 1,1 Symptome pro Patient. Dieser Unterschied war mit einer Mittelwertdifferenz von MD = -1,43 (95 %-KI [-1,991; -0,875]) und einem p-Wert von $p < 0,0001$ statistisch signifikant (Abbildung 141).

In Studie HPN-100-012SE waren darüber hinaus auch noch die Angaben zu Monat 6, 9 und 12 verfügbar. In Monat 6 traten bei den Patienten unter Glycerolphenylbutyrat sogar nur noch 1,1 Symptome pro Patient auf, was bis Ende der Studie in Monat 12 stabil blieb. [Hyperion Therapeutics 2014a] Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Symptome des Harnstoffzyklusdefektes mit einer Therapie von Glycerolphenylbutyrat dauerhaft gesenkt werden können.

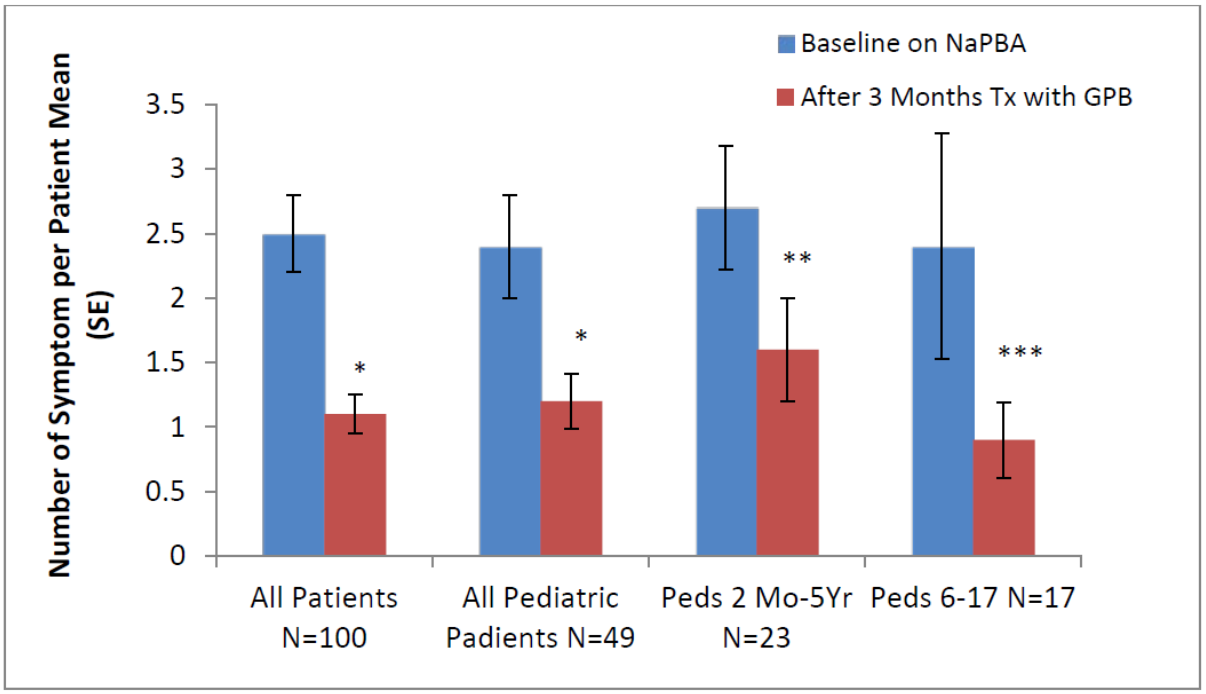

Abbildung 141: Durchschnittliche Anzahl an Symptomen des Harnstoffzyklusdefektes pro Patient; entnommen aus [Hyperion Therapeutics 2014a]

After 3 months treatment with GPB = nach dreimonatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; all patients = alle Patienten; all pediatric = alle Kinder und Jugendlichen; Baseline on NaPBA = Studienbeginn unter Natriumphenylbutyrat; years = Jahre; Mean = Mittelwert; Months = Monate; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; SE = Standardfehler
* = p < 0,0001; ** = p < 0,001; *** = p < 0,05

Die Patienten unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zeigten jedoch in Monat 3 nicht nur insgesamt weniger Symptome als unter der Behandlung mit Natriumphenylbutyrat, sondern auch einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der individuellen Symptome (Abbildung 142). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Glycerolphenylbutyrat ergab sich bei den Symptomen „Phenylacetat Köpergeruch/Körpergeruch“ (OR: p = 0,0015; ARR: p = 0,0010), „abdominale Schmerzen“ (OR: p < 0,001; ARR: p < 0,001), „Übelkeit“ (OR: p = 0,0015; ARR: p < 0,001), „brennendes Gefühl im Mund“ (OR: p < 0,001; ARR: p < 0,001), „Erbrechen“ (OR: p = 0,0018; ARR: p < 0,001) und „Sodbrennen“ (OR: p = 0,0129; ARR: p = 0,0037) (Abbildung 142). Die Patienten besaßen in Monat 3 ein zwischen 12,2-21,0 % niedrigeres Risiko, eines dieser Symptome zu erleiden, als zu Studienbeginn unter Natriumphenylbutyrat.

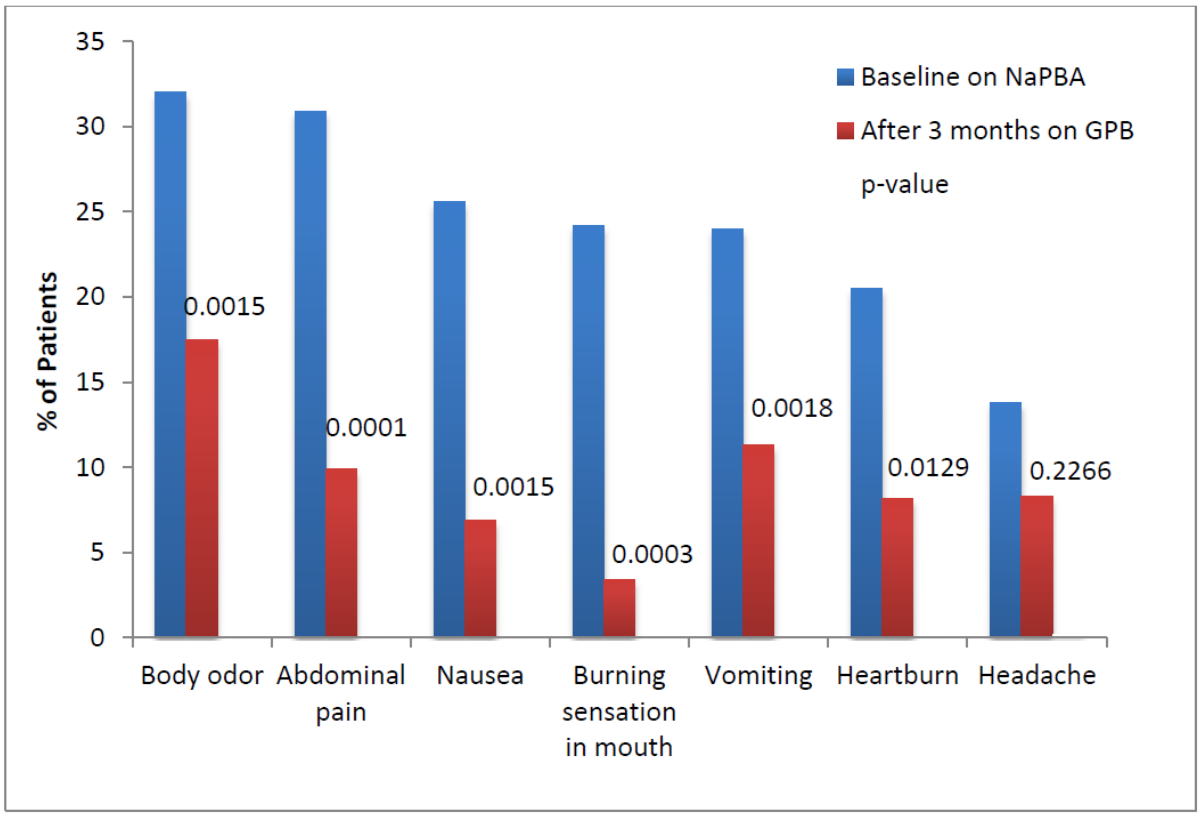

Abbildung 142: Häufige Harnstoffzyklusdefekt Symptome auf Basis aller 100 Patienten vor und nach dreimonatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; entnommen aus [Hyperion Therapeutics 2014a]

Abdominal pain = abdominale Schmerzen; after 3 months treatment with GPB = nach dreimonatiger Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat; Baseline on NaPBA = Studienbeginn unter Natriumphenylbutyrat; body odor = Körpergeruch; burning sensation in mouth = brennendes Gefühl im Mund; headache = Kopfschmerz; heartburn = Sodbrennen; nausea = Übelkeit; vomiting = Erbrechen;

In der Langzeitstudie HPN-100-012SE waren die Häufigkeiten der Ereignisse gegen Monat 12 immer weiter rückläufig. Die Symptome „Sodbrennen“, „Übelkeit“, „Kopfschmerz“ und „brennendes Gefühl im Mund“ traten ab Monat 6 bei den Patienten unter Glycerolphenylbutyrat überhaupt nicht mehr auf. [Hyperion Therapeutics 2014a] Dies verdeutlicht die überlegene Anwendung von Glycerolphenylbutyrat.

Unter Zugrundelegung der AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens - insbesondere für eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen - unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Symptomatik“ auf Ebene der Studienpopulationen ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die weiteren im Dossier analysierten Endpunkte ergaben sich zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede. Eine synoptische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens der jeweiligen Endpunkte erfolgt in (Tabelle 4-160).

Subgruppenebene

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

Fazit

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an hyperammonämischen Krisen (Meta-Analyse Langzeitstudien);
- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut (Meta-Analyse Kurzzeitstudien);
- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der täglichen durchschnittlichen Ammoniakkonzentration im Blut (Meta-Analyse Kurzzeitstudien);
- ein **Anhaltspunkt für** einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (Meta-Analyse Langzeitstudien);
- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der exekutiven Funktionen (Meta-Analyse Langzeitstudien; Kinder und Jugendliche);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Anzahl an Symptomen pro Patienten (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – abdominale Schmerzen (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Übelkeit (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – brennendes Gefühl im Mund (Meta-Analyse Langzeitstudien);

- ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen gegenüber Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der Symptomatik – Sodbrennen (Meta-Analyse Langzeitstudien);

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

Hervorzuheben ist die besondere Situation von Kinder und Jugendlichen in der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wobei auf die Aufhebung des Beschlusses zur Bildung einer Festbetragsgruppe aus Insulinen und Insulinanaloga verwiesen sei. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Es ist davon auszugehen, dass sich der erhebliche Vorteil von Glycerolphenylbutyrat bezüglich der Einnahme insbesondere in der Adhärenz bei den Kindern und Jugendlichen widerspiegelt und damit einhergehend diese Patientengruppe besonders von der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat profitiert.

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

Tabelle 4-160: Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulationen der randomisierten kontrollierten Studie HPN-100-006 sowie weiterer vergleichender Studien

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Todesfälle						
Studie HPN-100-006						
44	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	*Endpunktkategorie: Überlebensdauer*
Morbidität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Verhältnis der geometrischen Mittel [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut						
Studie HPN-100-006						
44	865,85 (660,529)	44	976,63 (865,352)	0,91 [0,799; 1,034]	p = 0,3155	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,84 [0,740; 0,949]*	*p = 0,0017*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut						
Studie HPN-100-006						
44	34,71 (25,166)	44	38,41 (31,778)	-3,70 [-10,237; 2,836]	p = 0,2599	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*-6,13 [-10,587; -1,680]*	*p = 0,0076*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Verhaltensregulations-Index						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-7,40 [-13,887; -0,913]*	*p = 0,0275*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Kognitiver Regulations-Index						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,60 [-14,347; -4,853]*	*p = 0,0005*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) - Exekutiver Gesamtwert						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*-9,80 [-14,971; -4,629]*	*p = 0,0008*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Behavior Rating Inventory of Executive Functions – Preschool Version (BRIEF-P) - Exekutiver Gesamtwert						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste)						
Studie HPN-100-012SE						
13	53,92 (17,628)	12	52,67 (12,794)	+7,78 [-0,866; 16,421]	p = 0,0717	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)						
Studie HPN-100-006						
45	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 1,0000	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*paired OR 0,389 [0,162; 0,931] paired ARR -0,110 [-0,206; -0,014]*	*OR 0,0433 ARR 0,0241*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		**Natriumphenylbutyrat**		**Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
n/N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n/N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl an hyperammonämischen Krisen (HACs)						
Studie HPN-100-006						
0/ 45	0,00 (0,000)	1/ 45	0,02 (0,149)	-0,02 [-0,067; 0,023]	p = 1,0000	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-0,27 [-0,439; -0,101]*	*p = 0,0014*	*Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der körperlichen Komponente						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)						
Studie HPN-100-007						
45	49,27 (10,553)	49	48,83 (10,175)	-0,01 [-2,270; 2,245;]	p = 0,9912	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 - Gesamtwert der mentalen Komponente						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt war für die Studie HPN-100-006 nicht auswertbar, da der Fragebogen nur an Visite 1 erhoben wurde)						
Studie HPN-100-007						
45	47,49 (12,333)	49	50,42 (11,098)	-2,36 [-5,268; 0,551]	p = 0,1095	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Selbsteinschätzung)						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+4,05 [-0,657; 8,752]*	*p = 0,0878*	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15 – Gesamtpunktzahl (Einschätzung durch ein Elternteil)						
Studie HPN-100-006 (Der Endpunkt wurde in der Studie HPN-100-006 nicht erhoben, da die Studienpopulation lediglich erwachsene Patienten umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE und HPN-100-007)				*+3,41 [-3,329; 10,140]*	*p = 0,3057*	*Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	1,201 [0,830; 1,737] 1,519 [0,654; 3,528] -0,103 [-0,330; 0,125]	0,3324 0,3307 0,4441	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*1,384 [0,990; 1,936]* *1,831 [0,986; 3,402]* *0,149 [-0,013; 0,312]*	*0,0573* *0,0555* *0,0743*	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* und *Preferred Term - Flatulenz*						
Studie HPN-100-006 (Für die Studie HPN-100-006 lagen keine Daten gemäß der Kriterien und Signifikanz vor.)						
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*8,500 [1,087; 66,445]* *Kehrwert RR:* *0,118 [0,015 ;0,920]* *9,333 [1,140; 76,412]* *+0,088 [0,006; 0,170]*	*0,0414* *0,0373* *0,0322*	*Endpunktkategorie: Nebenwirkungen*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066; 15,847] 1,023 [0,062; 16,886] 0,001 [-0,084; 0,085]	0,9872 0,9872 0,4845	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*0,531 [0,049; 5,746]* *0,525 [0,047; 5,908]* *-0,011 [-0,064; 0,041]*	*0,6026* *0,6021* *0,9573*	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Studie HPN-100-006						
44	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n. b. n. b. -0,022 [-0,088; 0,043]	n. b. n. b. 0,9908	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*
Meta-Analyse Kurzzeitstudien (UP-1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012)				*n. b.* *n. b.* *-0,024 [-0,068; 0,021]*	*n. b.* *n. b.* *0,4882*	*Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Anzahl an Symptomen pro Patient						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*-1,43 [-1,991; -0,875]*	*p < 0,0001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Phenylacetat Körpergeruch/Körpergeruch						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566] -0,145 [-0,231; -0,059]*	*0,0015 0,0010*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Abdominale Schmerzen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*n. b. [n. b.; n. b.] -0,210 [-0,292; -0,127]*	*< 0,001 < 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Übelkeit						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,049; 0,566] -0,187 [-0,284; -0,089]*	*0,0015 < 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Brennendes Gefühl im Mund						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,143 [0,043; 0,479]* *-0,208 [-0,307; -0,108]*	*< 0,001* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Erbrechen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,077 [0,010; 0,588]* *-0,127 [-0,198; -0,055]*	*0,0018* *< 0,001*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*

Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Sodbrennen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,167 [0,037; 0,745]* *-0,122 [-0,205; -0,040]*	*0,0129* *0,0037*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)* *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* *Ausmaß: gering*
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik – Kopfschmerzen						
Studie HPN-100-006 (Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt vor, da die Studie HPN-100-006 lediglich eine Behandlungsdauer von 28 Tagen umfasste.)						
Meta-Analyse Langzeitstudien (HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE)				*0,375 [0,099; 1,414]* *-0,055 [-0,129; 0,020]*	*0,2266* *0,1523*	*Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)*

ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SF = *Short Form*

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit einem Harnstoffzyklusdefekt (*Urea cycle disorders*)	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Ammoniakspiegel ist der wesentliche Endpunkt in klinischen Studien und der klinischen Anwendung; dem wurde auch im GPB-Studienprogramm Rechnung getragen.

Der Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels (*Upper limit of normal*, ULN) und der Kontrolle der Symptomatik wiesen Lee et al. auf der Basis umfassender Daten nach [Lee 2015]:

Erstens stieg die Anzahl der Patienten mit hyperammonämischen Krisen (HAC) proportional zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels (ULN). Zweitens waren der Zeitraum bis zur ersten HAC signifikant kürzer und das Risiko von HAC signifikant größer bei Patienten mit einem Ammoniaknüchternspiegel $\geq 1{,}0$ ULN als bei solchen mit Nüchternspiegeln $< 0{,}5$ ULN. Dieses gesteigerte Risiko war noch ausgeprägter, wenn Patienten unter 6 Jahren (bei denen Nüchternspiegel schwer erhebbar waren), aus den Analysen herausgenommen wurden. Weiterhin korrelierte die kumulative Rate von HAC über 12 Monate stark mit dem Nüchternammoniakspiegel; sie lag bei Patienten mit Nüchternammoniakspiegeln $\geq 1{,}0$ ULN mehr als 5 mal höher als bei Patienten mit Nüchternspiegeln $< 0{,}5$ ULN.

Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in der Negative Opinion des CHMP zu HEPARESC in der Indikation UCD wider. Die EMA beschreibt Ammoniak als wesentliches Toxin, das im Blut kumuliert und negative Ereignisse induziert: *"These (UCDs) are rare inborn conditions in which the liver does not produce particular enzymes involved in removing nitrogen from the body via a substance called urea. As a result, toxic waste products build up in the blood in the form of ammonia which can lead to brain damage, convulsions (fits), coma and death."* [European Medicines Agency (EMA) 2015]

[Übersetzung des Zitats: „Diese (UCDs) sind seltene angeborene Erkrankungen, bei denen die Leber gewisse Enzyme nicht produziert, welche an der Stickstoffausscheidung des Körpers über die Bildung von Harnstoff beteiligt sind. In Folge entsteht im Blut das giftige Abfallprodukt Ammoniak, das zu Gehirnschäden, Krämpfen, Koma oder Tod führen kann."]

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

RCT

Studie HPN-100-006

Studienbericht:

Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-006: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders. Final version of 13.05.2011. 2011. [Hyperion Therapeutics 2011a]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00992459. Efficacy and Safety of HPN-100 for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992459 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017j]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00992459. Efficacy and Safety of HPN-100 for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992459 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017i]

Publikationen:

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2016; 117(1): 27-32. [Lee 2016]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Weitere Studien

Studie HPN-100-005

Studienbericht:

Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-005: 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 2.0 (Amendment 1) of 24.05.2011. 2011. [Hyperion Therapeutics 2011b]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017c]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017a]

Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003246-26. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003246-26 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000. [Hyperion Therapeutics 0000b]

Publikationen:

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., Merritt, J. L., 2nd, Feigenbaum, A., Jomphe, C. et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Molecular genetics and metabolism 2011; 103(4): 323-329. [Lichter-Konecki 2011]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-005 SE

Studienbericht:

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. 2011. [Hyperion Therapeutics 2011c]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017c]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017a]

Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003247-36. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003247-36 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000. [Hyperion Therapeutics 0000c]

Publikationen:

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314. [Mokhtarani 2012]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-007

Studienbericht:

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. 2011. [Hyperion Therapeutics 2011d]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017b]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017f]

Publikationen:

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie HPN-100-012

Studienbericht:

Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-012: 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 06.04.2012. 2012. [Hyperion Therapeutics 2012]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017d]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017h]

Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003248-12. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003248-12 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000. [Hyperion Therapeutics 0000d]

Publikationen:

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Berry, S. A., Longo, N., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Smith, W. E. et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. Molecular genetics and metabolism 2017; 122(3): 46-53. [Berry 2017]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Smith, W., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Harding, C. O. et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. The Journal of pediatrics 2013; 162(6): 1228-1234, 1234.e1. [Smith 2013]

Studie HPN-100-012 SE

Studienbericht:

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. [Hyperion Therapeutics 2013]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017d]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017h]

Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003249-82. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003249-82 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000. [Hyperion Therapeutics 0000a]

Publikationen:

Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24. [Berry 2014]

Berry, S. A., Longo, N., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Smith, W. E. et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. Molecular genetics and metabolism 2017; 122(3): 46-53. [Berry 2017]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

Studie UP1204-003

Studienbericht:

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 2011. [Hyperion Therapeutics 2011e]

Studienregistereinträge:

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017g]

Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017. [Horizon Pharma Ireland 2017e]

Publikationen:

Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179. [Diaz 2013]

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 2010; 100(3): 221-228. [Lee 2010]

Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568. [Lee 2015]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453. [Mokhtarani 2013]

Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14. [Mokhtarani 2015]

Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710. [Monteleone 2013]

Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34. [Nagamani 2015]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Ah Mew, N., Lanpher, B. C., Gropman, A., Chapman, K. A., Simpson, K. L. et al. Urea Cycle Disorders Overview. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. Molecular genetics and metabolism 2014; 112(1): 17-24.

7. Berry, S. A., Longo, N., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Smith, W. E. et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. Molecular genetics and metabolism 2017; 122(3): 46-53.

8. Bodamer, O. Angeborene Stoffwechselstörungen. Klinik, Diagnostik und Therapie. Pädiatrie & Pädologie 2009; 44(4): 36-39.

9. Brusilow, S. W., Maestri, N. E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. Adv. Pediatr. 1996; 43: 127-170.

10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Vom 28. Dezember 2010 [online]. Stand: 31.12.2010. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2322.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27]__1433334983496 [Zugriff: 03.06.2015]. 2010.

11. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist [online]. Stand: 19.10.2012. URL: http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/fileadmin/ethikkommission/2012_2013/Gesetze_und_Ordnungen/GCPV_Stand_Oktober_2012.pdf [Zugriff: 14.01.2016]. 2004.

12. Canivez, G. L., Konold, T. R., Collins, J. M., Wilson, G. Construct Validity of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence and Wide Range Intelligence Test: Convergent and Structural Validity. School Psychology Quarterly 2009; 24(4): 252-265.

13. Chow, S. L., Gandhi, V., Krywawych, S., Clayton, P. T., Leonard, J. V. et al. The significance of a high plasma ammonia value. Archives of disease in childhood 2004; 89(6): 585-586.

14. Cohn, R. M., Roth, K. S. Hyperammonemia, bane of the brain. Clinical pediatrics 2004; 43(8): 683-689.

15. Diaz, G. A., Krivitzky, L. S., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013; 57(6): 2171-2179.

16. Drechsler, R. Exekutive Funktionen. Übersicht und Taxonomie. Zeitschrift für Neuropsychologie 2007; 18(3): 233-248.

17. 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]. 2015.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2013 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a [online]. Stand: 19.04.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1692/2013-04-19_AM-RL%20IX-X_Aufhebung.pdf [Zugriff: 25.02.2016]. 2013.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Siltuximab [online]. Stand: 15.09.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf [Zugriff: 08.01.2016]. 2014.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-160 Glycerolphenylbutyrat. Stand: 09.12.2015. 2015.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.01.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf [Zugriff: 24.03.2017]. 2017.

22. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., Kenworthy, L. BRIEF. Behaviour Rating Inventory of Executive Function. Professional Manual. 2000a.

23. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., Kenworthy, L. Behavior rating inventory of executive function. Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence 2000b; 6(3): 235-238.

24. Gropman, A. L., Batshaw, M. L. Cognitive outcome in urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2004; 81 Suppl 1: S58-S62.

25. Gropman, A. L., Shattuck, K., Prust, M. J., Seltzer, R. R., Breeden, A. L. et al. Altered neural activation in ornithine transcarbamylase deficiency during executive cognition: an fMRI study. Human brain mapping 2013; 34(4): 753-761.

26. 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.

27. Häberle, J. Current opinion in pediatric metabolic disease. Diagnosis and treatment of urea cycle disorders. Journal of Pediatric Sciences 2011a; 3(1): e65 (1-11).

28. Häberle, J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. Eur J Pediatr 2011b; 170(1): 21-34.

29. Häberle, J. Hyperammonämie. Monatsschr. Kinderheilkd. 2014; 162: 341-355.

30. 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]. 2012a.

31. Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J. Rare Dis. 2012b; 7: 32.

32. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017a.

33. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017b.

34. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017c.

35. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017d.

36. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017e.

37. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017f.

38. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017g.

39. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017h.

40. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00992459. Efficacy and Safety of HPN-100 for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992459 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017i.

41. Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00992459. Efficacy and Safety of HPN-100 for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992459 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017j.

42. Horizon Pharma Ireland Limited. RAVICTI: Fachinformation. Stand: 06.2017. 2017.

43. Horizon Therapeutics, Inc. ICTRP: EUCTR2015-000075-27-BE. A study to compare RAVICTI® against Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in the treatment of Urea Cycle Disorders (UCDs) in patients who have not received Phenylbutyrate treatment before [online]. Stand: 25.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000075-27-BE [Zugriff: 12.02.2018]. 2016.

44. Horizon Therapeutics, LLC. EU Clinical Trials Register: 2015-000075-27. A Randomised, Controlled, Open-Label Crossover Study of the Safety, Pharmacokinetics and Ammonia Control of RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate [GPB]) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in Phenylbutyrate Treatment Naïve Patients with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000075-27 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

45. Horizon Therapeutics, LLC. Clinical Study Report. HPN-100-009_Addendum: An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) of 18.12.2017. 2017.

46. Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03335488. Study of Glycerol Phenylbutyrate & Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Naïve Patients With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 05.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335488 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.

47. Horizon Therapeutics Limited. RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid. Summary of clinical efficacy CTD 2.7.3. 2015.

48. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-006: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders. Final version of 13.05.2011. 2011a.

49. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-005: 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 2.0 (Amendment 1) of 24.05.2011. 2011b.

50. 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. 2011c.

51. 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. 2011d.

52. 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 2011e.

53. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-012: 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 06.04.2012. 2012.

54. 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.

55. Hyperion Therapeutics. Analysis of Growth, Dietary Intake, and Symptom Profiles in Patients with Urea Cycle Disorders. Stand: 07.03.2014. 2014a.

56. Hyperion Therapeutics. Clinical Study Report. HPN-100-011: Long Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders. Interims analysis 07 February 2014. 2014b.

57. Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003249-82. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003249-82 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000a.

58. Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003246-26. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003246-26 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000b.

59. Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003247-36. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003247-36 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000c.

60. Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003248-12. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003248-12 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000d.

61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 68 Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Abschlussbericht, Auftrag A05-20C. Version 1.0 [online]. Stand: 09.11.2009. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf [Zugriff: 07.01.2016]. 2009.

62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 15.02.2018]. 2017.

63. Kent, J. D., Holt, R. J. Hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders on chronic nitrogen scavenger therapy with either sodium phenylbutyrate or glycerol phenylbutyrate. Neuropsychiatry (London) 2016; 7(1): 578–583.

64. 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 2015a; 38(6): 1041-1057.

65. 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 2015b; 38(6): 1059-1074.

66. König, A., Schölmerich, A., Troje, N. F. Geschlechtsspezifische Entwicklung der Anatomie und Gangdynamik im Kindes- und Jugendalter. Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie 2008; 40(1): 32-39.

67. Koppers, A. Motorische Entwicklung im Jugendalter [online]. Stand: 04.02.2003. URL: https://user.phil-fak.uni-duesseldorf.de/~stempert/daten/HSmotentw140103.pdf [Zugriff: 09.02.2016]. 2003.

68. 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.

69. Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2016; 117(1): 27-32.

70. Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. Genetics in Medicine 2015; 17(7): 561-568.

71. 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 2010; 100(3): 221-228.

72. 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.

73. Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., Merritt, J. L., 2nd, Feigenbaum, A., Jomphe, C. et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Molecular genetics and metabolism 2011; 103(4): 323-329.

74. 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.

75. 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.

76. Martin-Hernandez, E., Aldamiz-Echevarria, L., Castejon-Ponce, E., Pedron-Giner, C., Couce, M. L. et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 187.

77. 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.

78. Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) concentration as biomarker for adherence in patients with urea cycle disorders (UCD) treated with glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015; 5: 12-14.

79. Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Lichter-Konecki, U. et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular genetics and metabolism 2013; 110(4): 446-453.

80. Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2012; 107(3): 308-314.

81. Mönch, E. Harnstoffzyklusstörungen. In: Ledochowski, M., editor.: Klinische Ernährungsmedizin. Springer. Wien New York. 2010: 827-833.

82. Monteleone, J. P., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. Journal of clinical pharmacology 2013; 53(7): 699-710.

83. Morfeld, M., Bullinger, M., Nantke, J., Brähler, E. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey – Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. Soz.-Präventivmed. 2005; 50: 292-300.

84. 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.

85. 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.

86. 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 fur Gastroenterologie 2011; 49(12): 1535-1542.

87. Müller, S.-V., Benke, T., Bohlhalter, S., Frommelt, P., George, S. et al. S2e-Leitlinie "Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen bei neurologischen Erkrankungen" (AWMF-Registernummer : 030/125) [online]. Stand: September 2012. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_95_2012_diagnostik_und_therapie_von_exekutiven_dysfunktionen_bei_neurologischen_erkrankungen.pdf [Zugriff: 08.01.2016]. 2012.

88. Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1-2): 29-34.

89. 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.

90. National Organization of Rare Disorders (NORD). The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 2012. URL: http://nordphysicianguides.org/wp-content/uploads/2012/02/NORD_Physician_Guide_to_Urea_Cycle_Disorders.pdf [Zugriff: 07.01.2016]. 2012.

91. Nicolaides, 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.

92. NN. Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey (SF-36) [online]. Stand: 2016. URL: http://www.brandeis.edu/roybal/docs/SF-36_website_PDF.pdf [Zugriff: 08.01.2016]. 2016.

93. Noterdaeme, M., Amorosa, H. Verhaltensauffälligkeiten bei sprachentwicklungsgestörten KindernChild-behavior-Checklist als Screening-Instrument. Monatsschrift Kinderheilkunde 1998; 146(10): 931-937.

94. 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.

95. Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D. et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS 1998; 4(5): 474-490.

96. Rüegger, 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.

97. 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.

98. Seminara, J., Tuchman, M., Krivitzky, L., Krischer, J., Lee, H. S. et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium. Molecular genetics and metabolism 2010; 100 Suppl 1: S97-S105.

99. Smith, W., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A., Harding, C. O. et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. The Journal of pediatrics 2013; 162(6): 1228-1234, 1234.e1.

100. Stuss, D. T., Benson, D. F. Neuropsychological studies of the frontal lobes. Psychological bulletin 1984; 95(1): 3-28.

101. Summar, M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. The Journal of pediatrics 2001a; 138(1 Suppl): S30-39.

102. 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.

103. 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.

104. Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi). Ammonaps® 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 14.02.2018]. 2016.

105. Varni, J. W. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL™. Version 14 [online]. Stand: 03.2014. URL: http://www.pedsql.org/PedsQL-Scoring.pdf [Zugriff: 08.01.2016]. 2014.

106. Varni, J. W., Seid, M., Kurtin, P. S. Pediatric Health-Related Quality of Life Measurement Technology: A Guide for Health Care Decision Makers. JCOM 1999a; 6(4): 33-40.

107. Varni, J. W., Seid, M., Rode, C. The PedsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. Med. Care 1999b; 37(2): 126-139.

108. Waisbren, S. E., He, J., McCarter, R. Assessing Psychological Functioning in Metabolic Disorders: Validation of the Adaptive Behavior Assessment System, Second Edition (ABAS-II), and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) for Identification of Individuals at Risk. JIMD reports 2015; 21: 35-43.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	13.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“; Einschränkung auf „Trials“ und Berücksichtigung von Wortvariationen
Suchstrategie	ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ravicti	0
2	hpn-100	5
3	hpn100	0
4	“hpn 100”	5
5	“glycerol phenylbutyrate”	13
6	gt4p	2
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	13

Datenbankname	Embase® (einschließlich Embase Alert®)
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	13.02.2018
Zeitsegment	Embase® (einschließlich Embase Alert®): Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Keiner
Suchstrategie	ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ravicti	19
2	hpn-100	30
3	hpn100	1
4	"hpn 100"	30
5	"glycerol phenylbutyrate"	97
6	gt4p	5
7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	105

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	13.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keiner
Suchstrategie	ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ravicti	37
2	hpn-100	38
3	hpn100	37
4	"hpn 100"	6
5	"glycerol phenylbutyrate"	37
6	gt4p	2
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	39

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.02.2018
Suchstrategie	(ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR "hpn 100" OR "glycerol phenylbutyrate" OR gt4p) [Other terms]
Treffer	18

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12.02.2018
Suchstrategie	(ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR "hpn 100" OR "glycerol phenylbutyrate" OR gt4p) [All Fields]
Treffer	7

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	12.02.2018
Suchstrategie	(ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p) [All Fields]
Treffer	20 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.02.2018
Suchstrategie	1. (ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR glycerol phenylbutyrate OR gt4p) [Textfelder] 2. (ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p) [Active substance] 3. (ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p) [Product name/code] 4. (ravicti OR hpn-100 OR hpn100 OR “hpn 100” OR “glycerol phenylbutyrate” OR gt4p) [Title]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E5 (Endpunkte patientenrelevant) nicht erfüllt (alphabetisch nach Autor geordnet):

1. Scharschmidt, B. F., Diaz, G. A., Lee, B., Bartley, J., Longo, N. et al. Protein and calorie intake among adult subjects with urea cycle disorders (UCDs) participating in the pivotal glycerol phenylbutyrate (GPB) clinical trial. Journal of inherited metabolic disease 2014; 37(1): S57.

2. Hook, D., Diaz, G. A., Lee, B., Bartley, J., Longo, N. et al. Protein and calorie intakes in adult and pediatric subjects with urea cycle disorders participating in clinical trials of glycerol phenylbutyrate. Mol Genet Metab Rep 2016; 6: 34-40.

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation) erfüllt (alphabetisch nach Autor geordnet):

3. Abramowicz, M. Glycerol phenylbutyrate (Ravicti) for urea cycle disorders. The Medical letter on drugs and therapeutics 2014; 56(1449): 77-78.

4. Batshaw, M. L., Groft, S. C., Krischer, J. P. Research into rare diseases of childhood. JAMA - Journal of the American Medical Association 2014; 311(17): 1729-1730.

5. Berry, S. A., Lichter-Konecki, U., Diaz, G. A., McCandless, S. E., Rhead, W. et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with Urea Cycle Disorders (UCDS). Journal of inherited metabolic disease 2013; 36(2): S140-S141.

6. Córdoba, J., Ventura-Cots, M. Drug-induced removal of nitrogen derivatives in urine: A new concept whose time has come. Hepatology 2014; 59(3): 764-766.

7. Diaz, G. A., Bartley, J., Longo, N., Berquist, W., Feigenbaum, A. et al. Phase 3 blinded, randomized, crossover comparison of sodium phenylbutyrate (NaPBA) and glycerol phenylbutyrate (GPB): Ammonia (NH3) control in adults with urea cycle disorders (UCDS). Molecular genetics and metabolism 2011; 102(3): 276-277.

8. Diaz, G. A., Krivitzky, L., Mokhtarani, M., Rhead, W., Bartley, J. et al. Ammonia (NH3) control and improved neurocognitive outcome among urea cycle disorder (UCD) patients treated with glycerol phenylbutyrate (GPB). Molecular genetics and metabolism 2012; 105(3): 311-312.

9. Enns, G. M. Nitrogen sparing therapy revisited 2009. Molecular genetics and metabolism 2010; 100(SUPPL.): S65-S71.

10. Guha, M. Urea cycle disorder drug approved. Nature biotechnology 2013; 31(4): 274.

11. Lee, B., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Optimizing ammonia (NH3) control in Urea Cycle Disorder (UCD) patients: Short and long-term implications. Journal of inherited metabolic disease 2013; 36(2): S138.

12. Longo, N., Holt, R. J. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. Expert Opinion on Orphan Drugs 2017; 5(12): 999-1010.

13. Machado, M. C. 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.

14. Matoori, S., Leroux, J. C. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. Advanced drug delivery reviews 2015; 90: 55-68.

15. Mistry, P. K. Rare disease clinical research network's urea cycle consortium delivers a successful clinical trial to improve alternate pathway therapy. Hepatology 2013; 57(6): 2100-2102.

16. Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Bartley, J., Feigenbaum, A. et al. Elevated phenylacetic acid (PAA) levels appear linked to neurological adverse events in healthy adults but not in urea cycle disorder (UCD) patients. Molecular genetics and metabolism 2012; 105(3): 342-343.

17. Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Bartley, J. et al. Urinary phenylacetylglutamine appears to be a more useful marker than metabolite blood levels for therapeutic monitoring of phenylacetic acid (PAA) prodrugs. Molecular genetics and metabolism 2012; 105(3): 341-342.

18. Monteleone, J. P. R., Dykstra, K. H., Lee, B., McGuire, B. M., Berry, S. et al. HPN-100, a novel investigational ammonia scavenging agent, demonstrated unique behavior based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling. Molecular genetics and metabolism 2010; 99(3): 232.

19. Monteleone, J. P. R., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Population pk analysis of glycerol phenylbutyrate (GPB) and sodium phenylbutyrate (NAPBA) in adult and pediatric patients with urea cycle disorders (UCD). Molecular genetics and metabolism 2012; 105(3): 343-344.

20. Nagamani, S. C., Diaz, G. A., Rhead, W., Berry, S. A., Le Mons, C. et al. Treatment-related signs and symptoms among patients with urea cycle disorders (UCDS) during treatment with sodium phenylbutyrate (NaPBA) and glycerol phenylbutyrate (GPB). Molecular genetics and metabolism 2014; 111(3): 287-288.

21. Navarro, D., González Brao, M. M., Milà, M. Pipeline on the move July 2014. Drugs of the Future 2014; 39(7): 487-491.

22. Oishi, K., Diaz, G. A. Glycerol phenylbutyrate for the chronic management of urea cycle disorders. Expert Review of Endocrinology and Metabolism 2014; 9(5): 427-434.

23. 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.

24. Reddy, D. S. Novel drugs and new chemical entities in 2013. Pharma Times 2014; 46(6): 20-22.

25. Scharschmidt, B. F., Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U. et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises (HACs) in patients with Urea Cycle Disorders (UCDs). Journal of inherited metabolic disease 2014; 37(1): S83.

26. Scharschmidt, B. F., Mokhtarani, M., Diaz, G. A., Lichter-Konecki, U., Berry, S. A. et al. Clinical utility of urinary phenylacetylglutamine (UPAGN) concentration as an adherence biomarker for patients with urea cycle disorders (UCDS) treated with glycerol phenylbutyrate (GPB). Journal of Inherited Metabolic Disease 2015; 38(1): S147.

27. Scharschmidt, B. F., Rowell, R., Jurek, M., Coakley, D. F., Mokhtarani, M. et al. Hyperammonemia (HA) as a predictor of episodic neurocognitive dysfunction: Lessons from clinical studies of patients with urea cycle disorders (UCDS) and hepatic encephalopathy (HE). Hepatology 2014; 60: 396A-397A.

28. Sin, Y. Y., Baron, G., Schulze, A., Funk, C. D. Arginase-1 deficiency. Journal of Molecular Medicine 2015; 93(12): 1287-1296.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-162: Suche in Studienregistern - RCT

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	HPN-100-005	ClinicalTrials.gov: NCT00947544	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(2)		ICTRP: NCT00947544	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(3)		EU Clinical Trials Register: 2014-003246-26	Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003246-26. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003246-26 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(1)	HPN-100-005 SE	ClinicalTrials.gov: NCT00947544	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(2)		ICTRP: NCT00947544	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947544. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947544 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(4)		EU Clinical Trials Register: 2014-003247-36	Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003247-36. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003247-36 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.
(5)	HPN-100-007	ClinicalTrials.gov: NCT00947297	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(6)		ICTRP: NCT00947297	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00947297. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947297 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(7)	HPN-100-012	ClinicalTrials.gov: NCT01347073	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(8)		ICTRP: NCT01347073	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(9)		EU Clinical Trials Register: 2014-003248-12	Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003248-12. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003248-12 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.
(7)	HPN-100-012 SE	ClinicalTrials.gov: NCT01347073	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(8)		ICTRP: NCT01347073	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01347073. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347073 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(10)		EU Clinical Trials Register: 2014-003249-82	Hyperion Therapeutics, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003249-82. A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003249-82 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.
(11)	UP-1204-003	ClinicalTrials.gov: NCT00551200	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(12)		ICTRP: NCT00551200	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00551200. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551200 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(13)	PRO13050530	ClinicalTrials.gov: NCT01881984	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT01881984. Use of Ravicti™ in Patients With MCAD Deficiency With the 985A>G (K304E) Mutation [online]. Stand: 25.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881984 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(14)		ICTRP: NCT01881984	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT01881984. Use of Ravicti™ in Patients With MCAD Deficiency With the 985A>G (K304E) Mutation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881984 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(15)	PRO13110219	ClinicalTrials.gov: NCT02094222	Robert Squires, Jr. ClinicalTrials.gov: NCT02094222. Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease [online]. Stand: 10.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094222 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(16)		ICTRP: NCT02094222	Robert Squires, Jr. ICTRP: NCT02094222. Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094222 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(17)	PRO12070385.2	ClinicalTrials.gov: NCT01949766	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT01949766. Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease [online]. Stand: 24.09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949766 [Zugriff: 12.02.2018]. 2013
(18)		ICTRP: NCT01949766	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT01949766. Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949766 [Zugriff: 12.02.2018]. 2015.
(19)	13-2808	ClinicalTrials.gov: NCT02046434	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02046434. Phenylbutyrate Response as a Biomarker for Alpha-synuclein Clearance From the Brain [online]. Stand: 21.12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046434 [Zugriff: 12.02.2018]. 2016.
(20)		ICTRP: NCT02046434	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02046434. Phenylbutyrate Response as a Biomarker for Alpha-synuclein Clearance From the Brain [online]. Stand: 09.01.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046434 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(21)	UP-1204-002	ClinicalTrials.gov: NCT00986895	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00986895. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986895 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(22)		ICTRP: NCT00986895	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00986895. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986895 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(23)	HPN-100-014 (THRIVE)	ClinicalTrials.gov: NCT01948427	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01948427. Observational Study That Will Collect Information on Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs) (THRIVE) [online]. Stand: 09.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948427 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(24)		ICTRP: NCT01948427	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01948427. Observational Study That Will Collect Information on Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs) THRIVE [online]. Stand: 18.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948427 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(25)	HZNP-RAV-401	ICTRP: DRKS00013085	Universitätsklinikum Heidelberg. ICTRP: DRKS00013085. European patients' registry for urea cycle defects and organic acidaemias (E-IMD) and European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) and European post marketing registry for RAVICTI® (Glycerolphenylbutyrat), oral liquid, in cooperation with the European registry and network for intoxication type metabolic diseases – E-IMD (RRPE) [online]. Stand: 30.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013085 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(26)	HPN-100-011	ClinicalTrials.gov: NCT01257737	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01257737. To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 27.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257737 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(27)		ICTRP: NCT01257737	Horizon Therapeutics, LLC. ICTRP: NCT01257737. To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257737 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(28)	HPN-100-009	ClinicalTrials.gov: NCT02246218	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02246218. A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 18.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246218 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(29)		ICTRP: NCT02246218	Horizon Therapeutics, LLC. ICTRP: NCT02246218. A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246218 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017
(30)		EU Clinical Trials Register: 2016-003460-38	Horizon Therapeutics, LLC. EU Clinical Trials Register: 2016-003460-38. An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003460-38 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(31)	HPN-100-004	ICTRP: EUCTR2008-003865-23-GB	Hyperion Therapeutics Limited. ICTRP: EUCTR2008-003865-23-GB. A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 14.08.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003865-23-GB [Zugriff: 12.02.2018]. 2012.
(32)		EU Clinical Trials Register: 2008-003865-23	Hyperion Therapeutics Limited. EU Clinical Trials Register: 2008-003865-23. A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003865-23 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.
Ausschlussgrund E2			
(33)	GPBA	ClinicalTrials.gov: NCT02323100	National Jewish Health. ClinicalTrials.gov: NCT02323100. Glycerol Phenylbutyrate Corrector Therapy For CF (Cystic Fibrosis) [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323100 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(34)		ICTRP: NCT02323100	National Jewish Health. ICTRP: NCT02323100. Glycerol Phenylbutyrate Corrector Therapy For CF (Cystic Fibrosis) GPBA [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323100 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(35)	HPN-100-010	ClinicalTrials.gov: NCT01135680	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01135680. Double-Blind Randomized Crossover Trial to Access Electrocardiogram Effects of HPN-100 [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135680 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(36)		ICTRP: NCT01135680	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01135680. Double-Blind Randomized Crossover Trial to Access Electrocardiogram Effects of HPN-100 [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135680 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(37)	HPN-100-008 (HALT-HE)	ClinicalTrials.gov: NCT00999167	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00999167. A Study of Safety and Efficacy of HPN-100 in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (HALT-HE) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999167 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(38)		ICTRP: NCT00999167	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00999167. A Study of Safety and Efficacy of HPN-100 in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy HALT-HE [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999167 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(39)	UP-1204-001	ClinicalTrials.gov: NCT00977600	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00977600. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977600 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(40)		ICTRP: NCT00977600	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00977600. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977600 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
Ausschlussgrund E6			
(41)	HPN-100-021	ClinicalTrials.gov: NCT03335488	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03335488. Study of Glycerol Phenylbutyrate & Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Naïve Patients With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 05.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335488 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(42)		ICTRP: EUCTR2015-000075-27-BE	Horizon Therapeutics, Inc. ICTRP: EUCTR2015-000075-27-BE. A study to compare RAVICTI® against Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in the treatment of Urea Cycle Disorders (UCDs) in patients who have not received Phenylbutyrate treatment before [online]. Stand: 25.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000075-27-BE [Zugriff: 12.02.2018]. 2016.
(43)		EU Clinical Trials Register: 2015-000075-27	Horizon Therapeutics, LLC. EU Clinical Trials Register: 2015-000075-27. A Randomised, Controlled, Open-Label Crossover Study of the Safety, Pharmacokinetics and Ammonia Control of RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate [GPB]) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in Phenylbutyrate Treatment Naïve Patients with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000075-27 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

Tabelle 4-163: Suche in Studienregistern – weitere Studien

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(13)	PRO13050530	ClinicalTrials.gov: NCT01881984	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT01881984. Use of Ravicti™ in Patients With MCAD Deficiency With the 985A>G (K304E) Mutation [online]. Stand: 25.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881984 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(14)		ICTRP: NCT01881984	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT01881984. Use of Ravicti™ in Patients With MCAD Deficiency With the 985A>G (K304E) Mutation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881984 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(15)	PRO13110219	ClinicalTrials.gov: NCT02094222	Robert Squires, Jr. ClinicalTrials.gov: NCT02094222. Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease [online]. Stand: 10.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094222 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(16)		ICTRP: NCT02094222	Robert Squires, Jr. ICTRP: NCT02094222. Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094222 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(17)	PRO12070385.2	ClinicalTrials.gov: NCT01949766	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: NCT01949766. Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease [online]. Stand: 24.09.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949766 [Zugriff: 12.02.2018]. 2013
(18)		ICTRP: NCT01949766	University of Pittsburgh. ICTRP: NCT01949766. Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949766 [Zugriff: 12.02.2018]. 2015.
(19)	13-2808	ClinicalTrials.gov: NCT02046434	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02046434. Phenylbutyrate Response as a Biomarker for Alpha-synuclein Clearance From the Brain [online]. Stand: 21.12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046434 [Zugriff: 12.02.2018]. 2016.
(20)		ICTRP: NCT02046434	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02046434. Phenylbutyrate Response as a Biomarker for Alpha-synuclein Clearance From the Brain [online]. Stand: 09.01.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046434 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(21)	UP-1204-002	ClinicalTrials.gov: NCT00986895	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00986895. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986895 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(22)		ICTRP: NCT00986895	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00986895. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986895 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(33)	GPBA	ClinicalTrials.gov: NCT02323100	National Jewish Health. ClinicalTrials.gov: NCT02323100. Glycerol Phenylbutyrate Corrector Therapy For CF (Cystic Fibrosis) [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323100 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(34)		ICTRP: NCT02323100	National Jewish Health. ICTRP: NCT02323100. Glycerol Phenylbutyrate Corrector Therapy For CF (Cystic Fibrosis) GPBA [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323100 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(35)	HPN-100-010	ClinicalTrials.gov: NCT01135680	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01135680. Double-Blind Randomized Crossover Trial to Access Electrocardiogram Effects of HPN-100 [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135680 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(36)		ICTRP: NCT01135680	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01135680. Double-Blind Randomized Crossover Trial to Access Electrocardiogram Effects of HPN-100 [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135680 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(37)	HPN-100-008 (HALT-HE)	ClinicalTrials.gov: NCT00999167	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00999167. A Study of Safety and Efficacy of HPN-100 in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (HALT-HE) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999167 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(38)		ICTRP: NCT00999167	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00999167. A Study of Safety and Efficacy of HPN-100 in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy HALT-HE [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999167 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(39)	UP-1204-001	ClinicalTrials.gov: NCT00977600	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT00977600. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) [online]. Stand: 16.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977600 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(40)		ICTRP: NCT00977600	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT00977600. A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977600 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
Ausschlussgrund E3			
(23)	HPN-100-014 (THRIVE)	ClinicalTrials.gov: NCT01948427	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT01948427. Observational Study That Will Collect Information on Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs) (THRIVE) [online]. Stand: 09.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948427 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(24)		ICTRP: NCT01948427	Horizon Pharma Ireland, Ltd., Dublin Ireland. ICTRP: NCT01948427. Observational Study That Will Collect Information on Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs) THRIVE [online]. Stand: 18.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948427 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(25)	HZNP-RAV-401	ICTRP: DRKS00013085	Universitätsklinikum Heidelberg. ICTRP: DRKS00013085. European patients' registry for urea cycle defects and organic acidaemias (E-IMD) and European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) and European post marketing registry for RAVICTI® (Glycerolphenylbutyrat), oral liquid, in cooperation with the European registry and network for intoxication type metabolic diseases – E-IMD (RRPE) [online]. Stand: 30.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013085 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(26)	HPN-100-011	ClinicalTrials.gov: NCT01257737	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT01257737. To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 27.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257737 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(27)		ICTRP: NCT01257737	Horizon Therapeutics, LLC. ICTRP: NCT01257737. To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257737 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(28)	HPN-100-009	ClinicalTrials.gov: NCT02246218	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02246218. A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: 18.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246218 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017.
(29)		ICTRP: NCT02246218	Horizon Therapeutics, LLC. ICTRP: NCT02246218. A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246218 [Zugriff: 12.02.2018]. 2017
(30)		EU Clinical Trials Register: 2016-003460-38	Horizon Therapeutics, LLC. EU Clinical Trials Register: 2016-003460-38. An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003460-38 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E6			
(31)	HPN-100-004	ICTRP: EUCTR2008-003865-23-GB	Hyperion Therapeutics Limited. ICTRP: EUCTR2008-003865-23-GB. A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 14.08.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003865-23-GB [Zugriff: 12.02.2018]. 2012.
(32)		EU Clinical Trials Register: 2008-003865-23	Hyperion Therapeutics Limited. EU Clinical Trials Register: 2008-003865-23. A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003865-23 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.
(41)	HPN-100-021	ClinicalTrials.gov: NCT03335488	Horizon Therapeutics, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03335488. Study of Glycerol Phenylbutyrate & Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Naïve Patients With Urea Cycle Disorders [online]. Stand: 05.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335488 [Zugriff: 12.02.2018]. 2018.
(42)		ICTRP: EUCTR2015-000075-27-BE	Horizon Therapeutics, Inc. ICTRP: EUCTR2015-000075-27-BE. A study to compare RAVICTI® against Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in the treatment of Urea Cycle Disorders (UCDs) in patients who have not received Phenylbutyrate treatment before [online]. Stand: 25.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000075-27-BE [Zugriff: 12.02.2018]. 2016.
(43)		EU Clinical Trials Register: 2015-000075-27	Horizon Therapeutics, LLC. EU Clinical Trials Register: 2015-000075-27. A Randomised, Controlled, Open-Label Crossover Study of the Safety, Pharmacokinetics and Ammonia Control of RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate [GPB]) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in Phenylbutyrate Treatment Naïve Patients with Urea Cycle Disorders (UCDs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000075-27 [Zugriff: 12.02.2018]. 0000.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-164 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-164 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HPN-100-006

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der randomisierten-kontrollierten, Phase-III Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat gemessen am Ammoniakkonzentration im Blut-Spiegel
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, cross-over Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat. Patienten im Arm A bekamen Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen. Patienten in Arm B bekamen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat -Placebo für 2 Wochen. Glycerolphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat-Placebo wurden in Form einer Flüssigkeit und Natriumphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo in Form von Tabletten, oder bei Patienten die keine Tabletten einnehmen konnten, in Form von Pulver verabreicht. Das Zuteilungsverhältnis auf die jeweiligen Arme betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen: • Diagnose einer Harnstoffzyklusstörung inklusive CPS-, OTC-, oder ASS-Mangel, bestätigt durch enzymatische, biochemische, oder genetische Testverfahren • Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung, die 18 Jahre alt oder älter sind, welche mit Natriumphenylbutyrat behandelt wurden. Patienten sollten für mindestens 1 Woche vor der Tag-1-Visite auf eine stabile Dosis Natriumphenylbutyrat eingestellt worden sein. Patienten, die bei der ersten Screening-Visite kein Natriumphenylbutyrat erhielten, die jedoch potentiell von der Behandlung profitieren konnten, konnten Natriumphenylbutyrat während der Screening-Periode einnehmen, solange diese auf eine stabile Dosis Natriumphenylbutyrat für mindestens eine Woche vor der Tag-1-Visite eingestellt worden waren. • Kein klinischer Nachweis der Hyperammonämie gekennzeichnet durch Ammoniakspiegel von ≥ 100 µmol/L während der 2 Wochen vor dem Screening. • Durch den Patienten unterschriebene

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung • Patient ist in der Lage, Studienaktivitäten durchzuführen und adhärent zu sein, inklusive Blutabnahme und 24-Std.-Urinproben. • Negativer Schwangerschaftstest für alle weiblichen Patientinnen im gebärfähigem Alter • Alle weiblichen Patientinnen im gebärfähigem Alter und alle sexuell aktiven männlichen Patienten müssen der Nutzung einer geeigneten Kontrazeptionsmethode während der gesamten Studie zugestimmt haben. Geeignete Kontrazeptionsmethoden sind hormonale Kontrazeptiva (oral, injiziert, implantiert, oder transdermal), Eileitertrennung Intrauterinsystem, Hysterektomie, Vasektomie, oder doppelte Barrieremethoden. Abstinenz war eine akzeptierte Form der Geburtskontrolle, obwohl eine geeignete Kontrazeptionsmethode verwendet werden musste, falls der Patient sexuell aktiv wurde. **<u>Ausschlusskriterien</u>** • Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: • Screening- oder Baseline-Ammoniakspiegel von ≥ 100 µmol/L, oder Zeichen und Symptome, die indikativ für Hyperammonämie während der 2 Wochen vor dem Screening oder der Anmeldung waren. Patienten konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes ein erneutes Screening durchlaufen, nachdem ihr Ammoniakspiegel kontrolliert wurde und sie für mindestens 14 Tage stabil geblieben sind • Einnahme von jeglichem Studienmedikament innerhalb von 30 Tagen von Tag 1. • Aktive Infektion (viral oder bakteriell) oder andere interkurrente Zustände, die Ammoniakspiegel erhöhen könnten • Jede klinische oder labortechnische Abnormalität vom Grad 3 oder eines höheren Schweregrads in Übereinstimmung mit Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0, außer Erhöhung von Leberenzymen vom Grad 3, definiert als 5─20 Mal höhere Spiegel als Upper Limit of Normal (ULN) von Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartataminotansferase (AST/SGOT), oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) in einem klinisch stabilen Patienten • Jede klinische oder labortechnische Abnormalität oder medizinischer Zustand, der nach Ermessen des Untersuchungsleiters bei der Studienteilnahme den Patienten einem Risiko aussetzt • Einnahme von beliebiger Medikation innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 und während der Studie, die für eine signifikante Erhöhung der renalen Clearance (z.B. Probenicid), der Beschleunigung des Proteinkatabolismus (z.B. Kortikosteroide), oder Medikation die für die Erhöhung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Ammoniakspiegel (z.B. Valproat) bekannt ist • Einnahme von Natriumbenzoat innerhalb einer Woche von Tag 1 • QTc-Intervallverlängerung in der Vorgeschichte oder QTc-Intervall > 450 msec beim Screening oder bei der Baseline • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Phenylessigsäure oder Phenylbutyrat • Lebertransplantation inklusive hepatozelluläre Transplantation • Stillende oder laktierende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 19 Studienzentren in den USA und Kanada durchgeführt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Patienten im Arm A bekamen Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen. Patienten in Arm B bekamen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat-Placebo für 2 Wochen gefolgt von Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat -Placebo für 2 Wochen. Die Studienmedikation (Natriumphenylbutyrat, Glycerolphenylbutyrat und entsprechendes Placebo) wurde oral dreimal pro Tag zu den Mahlzeiten eingenommen. Es war keine Änderung der Dosis oder der Einnahmehäufigkeit während der Studie erlaubt. Die patientenspezifische Natriumphenylbutyrat-Dosis wurde durch den Untersuchungsleiter bei der Screening-Visite bestimmt. Das 100 %ige Dosisäquivalent zu 100 % Natriumphenylbutyrat wurde wie folgt berechnet: Pulver: *Natriumphenylbutyrat-Dosis (g) x 0,95 / 1,1 = Tägliche Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat (ml)* Tabletten: *Natriumphenylbutyrat-Dosis (g) x 0,86 / 1,1 = Tägliche Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat (ml)* Jede Glycerolphenylbutyrat-Dosis konnte auf die nächsten 0,2 mL gerundet werden. Die tägliche Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat durfte 17,4 mL, was 20 g Natriumphenylbutyrat entsprach, nicht überschreiten. Die Patienten wurden angewiesen, jegliche leeren Behälter und/oder nicht verwendete oder teilweise verwendete Studienmedikation am Tag 15 und Tag 29 der Studie abzugeben. Der Untersuchungsleiter oder ein Beauftragter sollte die gesamte an die Patienten ausgeteilte und durch die Patienten zurückgegebene Studienmedikation erfassen. Natriumphenylbutyrat-Tabletten und -Pulver wurden bei Raumtemperatur (15─30°C) aufbewahrt. Behälter von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Natriumphenylbutyrat-Tabletten und -Pulver sollten nach dem Öffnen dicht verschlossen werden. Glycerolphenylbutyrat sollte bei Raumtemperatur (15─30°C) aufbewahrt werden. Behälter von Glycerolphenylbutyrat sollten nach dem Öffnen dicht verschlossen werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Das Primäre Zielkriterium war die 24 Std. *Area Under the Curve* (AUC 0─24) für Ammoniakkonzentration im Blut an den Tagen 14 und 28. **Sekundäre Zielkriterien** • Maximale Werte der Ammoniakkonzentration im Blut beobachtet bei Natriumphenylbutyrat im Vergleich zu Glycerolphenylbutyrat • Anteil (Prozentsatz) von Ammoniakkonzentration im Blut-Werten über dem Upper Limit of Normal (ULN) bei Natriumphenylbutyrat im Vergleich zu Glycerolphenylbutyrat. • Anzahl und Schweregrad von symptomatischen hyperammonämischen Krisen. • Korrelation zwischen 24 Std. urinaler PAGN-Exkretion (U-PAGN 0─24) und AUC 0─24 Ammoniakkonzentration im Blut. *Pharmakokinetische und pharmakodynamische Zielkriterien:* • Pharmakokinetische Parameter inklusive maximaler Konzentration (C_{max}) für Hauptmetabolite von Natriumphenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat (inklusive der Plasmaspiegel von PAA, PBA, PAGN und U-PAGN 0─24) *Sicherheitszielkriterien:* • Rate an unerwünschten Ereignissen in jeder Behandlungsgruppe
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn durchgeführt. *Post hoc*-Wirksamkeitsanalysen, die im Originalprotokoll nicht beschrieben sind, wurden durchgeführt, um die Korrelation zwischen der Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat oder Glycerolphenylbutyrat und Urin-, sowie Plasmametaboliten mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zu evaluieren. Die Daten wurden unter Verwendung von deskriptiver Statistik zusammengefasst und nach Behandlungsgruppe und zusammenfassend (z.B. Daten für beide Behandlungsgruppen) dargestellt. Fehlende Daten der AUC0–24 Ammoniakkonzentration im Blut und Metabolitwerte wurden, wie im SAP beschrieben, hinzugerechnet. Exploratorische Post-hoc-Messungen der Wirksamkeit beinhalteten folgende Punkte: 1. Korrelation von U-PAGN0–24 und Plasmametaboliten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der applizierten Gesamtdosis und Ammoniak AUC0–24 2. Blutammoniakspiegel, AUC0–24 und 24 Std. C_{max} nach Alter der *Urea Cycle Disorder* (UCD)-Erstmanifestation (≤ 2 Jahre, > 2 Jahre) Evaluation von Glutamin beim Glycerolphenylbutyrat gegen Natriumphenylbutyrat
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 44 Patienten wurde zur Gewährleistung einer 90 %iger Power gewählt, um zu demonstrieren, dass das Verhältnis der Mittelwerte von AUC0–24 Ammoniakkonzentration im Blut zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat 1,25 nicht überschreitet. Dies setzte ein einseitiges alpha von 0,025, eine Standardabweichung von Unterschieden zwischen den Patienten (natürlich logarithmierte Skala) von 0,225 und ein erwartetes Verhältnis von Gruppenmittelwerten von 1 voraus.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein unabhängiges *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) wurde eingesetzt um die Sicherheit der Patienten zu überwachen. Das DSMB konnte den Abbruch der Studie oder die Unterbrechung der Patientenregistrierung basierend auf der Bewertung der Sicherheits- und Ammoniakdaten bei jedem Meeting, oder wenn irgendeines der Abbruchkriterien erfüllt wurde, empfehlen. Das DSMB wurde wie geplant am 15.05.2010, nachdem annähernd 50 % der Patienten die Studienmedikation erhalten haben und die vorhandenen Daten von 19 von 23 der eingeschlossenen Patienten bewertet wurden, einberufen. Da keine Sicherheitsbedenken geäußert wurden, hat das DSMB empfohlen den Patienteneinschluss in die Studie fortzusetzten. Das DSMB wurde erneut am 25.08.2010 einberufen und bewertete, wie in der DSMB-Satzung festgelegt, die verfügbaren Sicherheitsdaten der Studie HPN-100-006. Da keine Sicherheitsbedenken geäußert wurden, hat das DSMB empfohlen die Studie wie geplant fortzusetzten. Die Abbruchkriterien für die Studie waren wie folgt präspezifiziert: • Wenn bei zwei Patienten ein unerwünschtes Ereignis (UE) des selben *preferred term*s des Schweregrads 4 oder höher, mit Ausnahme von Hyperammonämie und bei der Baseline vorliegenden Voraussetzungen stattgefunden hat, sollte der Einschluss der Patienten pausiert werden, bis das DSMB eine Entscheidung zur Fortsetzung getroffen hätte • Wenn hyperammonämische Ereignisse in 25 % der 10 eingeschlossenen Patienten, oder 5 Patienten, was immer niedriger war, eingetreten worden sind, sollte der Einschluss der Patienten pausiert werden, bis das DSMB eine Entscheidung zur Fortsetzung getroffen hätte. Das DSMB sollte beim Eintreten aller hyperammonämischer Ereignisse informiert werden Wenn eine Pause des Einschlusses der Patienten durch den DSMB eingeleitet wurde, konnte der DSMB den Patienteneinschluss nach einer Bewertung aller verfügbaren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsdaten unter Mitwirkung der *Food and Drug Administration* (FDA) wiederaufnehmen. Zusätzlich zu den zwei Abbruchkriterien, konnte die Studie durch die Empfehlung des DSMB aufgrund von jeden anderen Sicherheitsbedenken, welche im Verlauf der Studie auftraten, abgebrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden randomisiert und verblindet (im 1:1 Verhältnis in Übereinstimmung mit einer computergenerierten zentralen Randomisierungsliste), nach einer bestätigten Eignung, einer der folgenden Behandlungen am Tag 1 zugeteilt: Behandlungsarm A: Natriumphenylbutyrat + Glycerolphenylbutyrat-Placebo gefolgt von Glycerolphenylbutyrat + Natriumphenylbutyrat-Placebo Behandlungsarm B: Glycerolphenylbutyrat + Natriumphenylbutyrat-Placebo gefolgt von Natriumphenylbutyrat + Glycerolphenylbutyrat-Placebo
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden mittels *Interactive Voice Recognition Service* (IVRS) einer Behandlungsgruppe zugeteilt. Das IVRS wies dem Patienten eine Nummer für Medikationskit entsprechend seines Randomisierungscodes zu.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei HPN-100-006 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Prüfer und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Detaillierte Anweisungen, wie Patienten zu randomisieren sind und die Studienmedikation zu verteilen ist, wurde im Study Operations Manual und der Pharmacy Manual beschrieben, die vor dem Erhalt der Studienmedikationskits durch den Sponsor bereitgestellt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Wirkstoff- und Placeboformulierungen waren in Aussehen und Verpackung identisch. Die Studienmedikation wurde in Form von nummerierten Kits, welche gemäß Randomisierungsliste verpackt wurden, bereitgestellt. Jedes Kit enthielt die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation für die volle Behandlungsperiode von vier Wochen, welches 6 Flaschen Natriumphenylbutyrat/ Placebo und 4 Kartons (mit 8 1-oz Flachen/ Karton) von Glycerolphenylbutyrat/ Placebo beinhaltete.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielkriterien</u> Der primäre Endpunkt ist die 24 Stunden *Area Under the Curve* (AUC) für Ammoniakkonzentration im Blut ($NH3_{24\text{-Stunden AUC}}$) an Tagen 14 und 28. Die NH3 24-Stunden-AUC wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Ein Modell der Varianzanalyse (ANOVA) für die mit natürlicher Logarithmierung transformierte $NH3_{24\text{-Stunden AUC}}$ wurde mit Faktoren für die Behandlung, Behandlungssequenz, Patienten verschachtelt in Behandlungsabfolge (als zufälliger Effekt) und Zeitdauer. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Glycerolphenylbutyrat-und Natriumphenylbutyrat-Mittelwerten (Glycerolphenylbutyrat minus Natriumphenylbutyrat) auf der natürlich logarithmierten Skala wurde unter Verwendung von kleinsten Mittelwertquadraten des ANOVA-Modells konstruiert. Die Differenz und die unteren und oberen Ränder des Konfidenzintervalls wurden potenziert, um die Ergebnisse als geometrische Mittelwerte, Differenz der geometrischen Mittelwerte und das korrespondierende Konfidenzintervall (KI) auf einer geometrischen Skala darzustellen. Das Konfidenzintervall für die Differenz zwischen Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat kleinsten Mittelwertquadraten unter Verwendung mit natürlichem Logarithmus transformierten Daten wurde mit folgenden Gleichungen berechnet: $$U = (\overline{y_1} - \overline{y_2}) - t_{nA+nB-2,0.025}\, s\sqrt{\frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}$$ $$O = (\overline{y_1} - \overline{y_2}) + t_{nA+nB-2,0.025}\, s\sqrt{\frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}$$ U = Unterer Rand des zweiseitigen 95 %-KI, O = Oberer Rand des zweiseitigen 95 %-KI, $\overline{y}_1$ = LS Mittelwert für die Glycerolphenylbutyrat-Zeitdauer (unter Verwendung von mit natürlichem Logarithmus transformierten Daten), $\overline{y}_2$ = LS Mittelwert für die Natriumphenylbutyrat-Zeitdauer (unter Verwendung von mit natürlichem Logarithmus transformierten Daten), s = Quadratwurzel des mittleren quadratischen Fehlers aus dem ANOVA-Modell, n_A = Anzahl an Patienten in Arm A (Glycerolphenylbutyrat- dann Natriumphenylbutyrat-Sequenz), n_B = Anzahl an Patienten in Arm B

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Natriumphenylbutyrat- dann Glycerolphenylbutyrat-Sequenz). Um die Daten auf der originalen Skala zu präsentieren, wurde folgendes dargestellt: $\exp(\bar{y}_1 - \bar{y}_2)$ = Verhältnis der geometrischen Mittelwerte Exp(U) = unterer Rand der Differenz Exp(O) = oberer Rand der Differenz Wenn der obere Rand des 95 %-KI ≤ 1,25 war, wurde Nichtunterlegenheit abgeleitet. Wenn der obere Rand des 95 %-KI < 1,0 war, wurde Überlegenheit abgeleitet. Die beiden Behandlungsgruppen wurden weiterhin mit Hilfe des gepaarten t-Tests und des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Die Tests wurden an Daten unter Verwendung der originalen Skala durchgeführt. Die Untersuchung, ob eine Normalverteilung gegeben ist, die für die Angemessenheit des t-Tests von Bedeutung ist, wurde mit Hilfe der Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von-Mises und Anderson-Darling-Tests, als auch durch die Prüfung des Wahrscheinlichkeitsnetzes durchgeführt. Falls die Mehrheit dieser Normalitätstests darauf hinwiesen (p-Wert < 0,005), dass die Skalen nicht normalverteilt waren, wurde geschlussfolgert, dass keine Normalverteilung vorliegt. Die p-Werte vom gepaarten t-Test wurden, falls die Tests angemessen waren, für beide Skalen präsentiert. Die *Intention To Treat* (ITT)-Population wurde für die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Der Endpunkt wurde ebenfalls unter Verwendung der *Per Protocol* (PP) und *Modified Intention To Treat* (MITT)-Populationen analysiert. Bei Patienten mit fehlenden Ammoniakspiegelmessungen wurden für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts fehlende Ammoniakspiegel mit Hilfe eines Algorithmus vor der Durchführung der Wirksamkeitsanalyse kalkuliert. Um die Auswirkung von fehlenden Daten auf die $NH3_{24\text{-Stunden AUC}}$ zu bestimmen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen, mit Ausnahme von Patienten mit mehr als einem fehlenden Ammoniakwert im Zeitraum 0─24 Stunden, durchgeführt und nur mit Patienten mit berechenbaren AUC-Werten wiederholt. <u>Sekundäre Zielkriterien</u> Die in der Studie beobachteten maximalen venösen Ammoniakspiegel, wurden anhand der Behandlungsperiode zusammenfassend dargestellt. Zusätzlich wurde der maximale *steady state* (Kumulationsgleichgewicht)-Wert an den Tagen 14 und 28 zusammengefasst und verglichen. Die Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests und Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Die folgenden zwei Methoden wurden verwendet, um die Anzahl und den Prozentsatz von Ammoniumwerten über ULN darzustellen: • Der durchschnittliche Prozentsatz von Ammoniumwerten über ULN wurde nach Behandlung zusammengefasst. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen wurden hinsichtlich des Prozentsatzes von der Gesamtheit der Proben, die über dem ULN lagen unter Verwendung eines Zweistichproben-t-Tests und Wilcoxon-Rangsummentests verglichen • Der Prozentsatz wurde für jeden Patienten als die Anzahl von Werten über dem ULN dividiert durch die Gesamtzahl an auswertbaren Proben berechnet Es wurden Verschiebungstabellen, welche die Verschiebung der zeitnormalisierten $NH3_{24\text{-Stunden AUC}}$ und des durchschnittlichen täglichen NH3-Werts während der *steady state* Glycerolphenylbutyrat-Visite zu der Natriumphenylbutyrat-Visite erstellt. Die zeitnormalisierte AUC wurde, als die $NH3_{24\text{-Stunden AUC}}$ dividiert durch die Dauer der Probeentnahme in Stunden, berechnet. Eine Zusammenfassung wurde für die ITT-, MITT- und PP-Populationen erstellt. Die Anzahl an hyperammonämischen Krisen wurde nach der Behandlung zusammengefasst. Der Schweregrad der Episoden wurde ebenfalls nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer hyperammonämischen Krise wurde in einer Tabelle eingetragen und die Behandlungsgruppen mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. *Steady state* 24-Stunden-AUC wurde für Plasma-PAA, -PBA, und -PAGN berechnet. Es wurde die $U\text{-}PAGN_{24\text{-Stunden Elim}}$ nach 14 Tagen der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat analysiert. Der gesamte Urin wurde über eine 24-Stunden Periode am Ende jeder Behandlungsperiode, nachdem der *steady state* erreicht wurde, gesammelt. Im Allgemeinen galt: $UPAGN_{24\text{-Stunden Elim}} = UPAGN_{[0\text{-}12]} + U\text{-}PAGN_{[12\text{-}24]}$ Die $U\text{-}PAGN_{24\text{-Stunden Elim}}$ wurde für Analysezwecke mit einem natürlichem Logarithmus transformiert. Das Ergebnis wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst und der natürlich logarithmierte Wert wurde mit Hilfe von ANOVA analysiert. Das ANOVA-Modell beinhaltete Faktoren für die Behandlung, Behandlungssequenz, Patienten verschachtelt in Behandlungsabfolge (als zufälliger Effekt) und Zeitdauer. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Glycerolphenylbutyrat-und Natriumphenylbutyrat-Mittelwerten (Glycerolphenylbutyrat minus Natriumphenylbutyrat) auf der natürlich logarithmierten Skala wurde unter Verwendung von kleinsten Mittelwertquadraten des ANOVA-Modells konstruiert. Die Differenz und die unteren und oberen Ränder des Konfidenzintervalls wurden potenziert um die Ergebnisse als geometrische Mittelwerte, Differenz der geometrischen Mittelwerte und das korrespondierende Konfidenzintervall (KI) auf der Originalskala darzustellen. Die beiden Behandlungsgruppen wurden ebenfalls unter Verwendung des Zweistichproben-t-Tests und des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Alle Patienten mit berechenbarer $U\text{-}PAGN_{24\text{-Stunden Elim}}$ wurden unter Verwendung der oben dargestellten Methoden in die Analyse aufgenommen. Es wurden Sensitivitätsanalysen, mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausnahme von Patienten, bei denen weniger als 20 und 16 Stunden Urindaten nach erfolgter Medikationseinnahme vorhanden waren, analysiert. Venöse Ammoniumspiegel und Änderungen im Bezug zur Baseline, wurden nach dem Zeitpunkt der Probenentnahme mit Hilfe von deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Analyse wurde unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode zur Vervollständigung fehlender Daten wiederholt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Laut dem Protokoll der Studie HPN-100-006 wurden nur erwachsene Patienten eingeschlossen. Um zu ermitteln, ob der Effekt der Studienmedikation auf die Ammoniakwerte der Patienten mit einer frühen Erstmanifestation zwischen Erwachsenen und Kindern variiert, wurde eine *post-hoc* Untersuchung von AUC0–24 Ammoniakkonzentration im Blut und C_{max} in Patienten, bei welchen ein UCD im Kindesalter (≤ 2 Jahre alt) und nach dem Kindesalter (> 2 Jahre alt) diagnostiziert wurde, durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm in Abbildung 143
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 46 Patienten randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: NaPBA → HPN-100: 22 HPN-100 → NaPBA: 24 b) Behandlung erhalten: NaPBA → HPN-100: 22 HPN-100 → NaPBA: 23 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: NaPBA → HPN-100: 22 HPN-100 → NaPBA: 23
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss Abbildung 143
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 12. Oktober 2009 und dem 09. September 2010 wurden insgesamt 46 Patienten in die Studie randomisiert. 22 Patienten gehörten der Natriumphenylbutyrat → Glycerolphenylbutyrat- und 23 Patienten der Glycerolphenylbutyrat → Natriumphenylbutyrat-Gruppe an. Die Patienten wurden 30 Tage nach der letzten Applikation der Studienmedikation nachbeobachtet. Bei Patienten, die in die *safety extension* Studie HPN-100-007 übergingen, wurde allerdings keine Nachbeobachtung durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Durchführung des geplanten Studienverlaufs beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

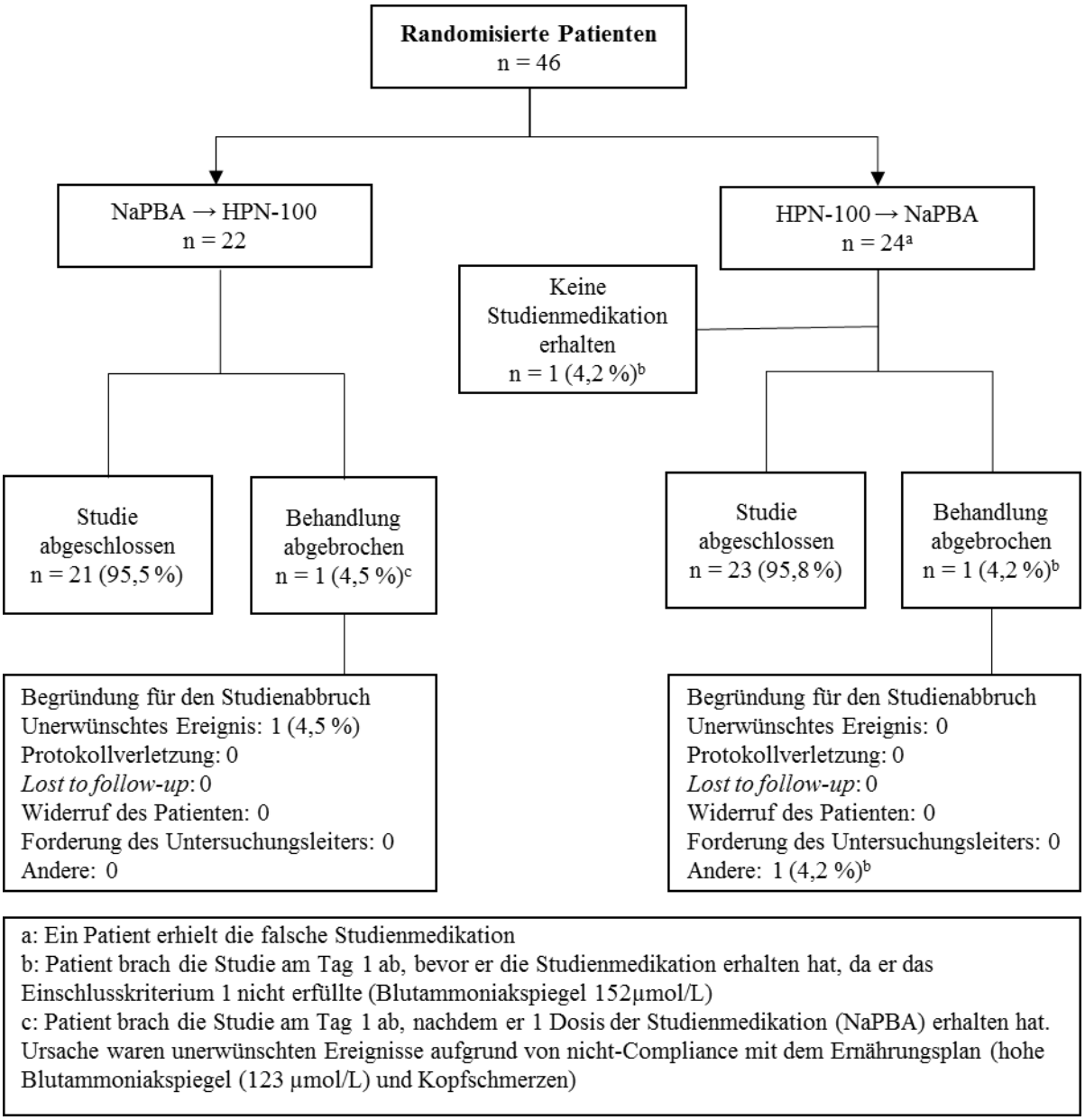

Abbildung 143: Flussdiagramm der Patientenzuteilung in der Studie HPN-100-006

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-006

Studie: HPN-100-006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-006 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat, und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurden gemäß dem *cross-over*-Design verabreicht. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: 24-Stunden-AUC für Ammoniakkonzentration im Blut an Tagen 14 und 28

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Maximale Blutammoniakwerte bei Natriumphenylbutyrat vs. Glycerolphenylbutyrat

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Rate (Prozentsatz) von Blutammoniakwerten über ULN bei Natriumphenylbutyrat vs. Glycerolphenylbutyrat

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Anzahl und Schweregrad von symptomatischen hyperammonämischen Krisen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Korrelation zwischen 24-Stunden urinaler PAGN-Exkretion und 24-Stunden-AUC von Ammoniakkonzentration im Blut

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Rate an unerwünschten Ereignissen in jeder Behandlungsgruppe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten, die Prüfärzte und das Studienpersonal, inklusive Stationsapotheker, waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war adäquat und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Prüf- und Vergleichsmedikation waren in ihrem Geschmack und Aussehen identisch und wurde im *cross-over*-Design verabreicht. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UP-1204-003

Studie: UP-1204-003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht 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.	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, *open-label*, *switch-over* Phase-II-Dosiseskalations-Studie (B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine *switch-over*-Studie, bei der die Patienten die beiden Studienmedikationen nacheinander erhalten. (B)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (B)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-005

Studie: HPN-100-005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-005 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	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, *open-label*, *switch-over* Studie (C)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine *switch-over*-Studie, bei der die Patienten die beiden Studienmedikationen nacheinander erhalten. (C)

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (C)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-005SE

Studie: HPN-100-005SE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-005SE 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	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, einarmige *Safety Extension* Studie. (D)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die in der *Safety Extension* erhobenen Werte mit der medizinischen Vorgeschichte bzw. gegenüber Studienbeginn verglichen wurden. (D)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (D)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Exekutive Funktionen (BRIEF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise, Anzahl an hyperammonämischen Krisen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-15

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (D)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-007

Studie: HPN-100-007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-007 A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders.	E

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, einarmige Phase-III-Langzeitstudie. (E)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die in der Langzeitstudie erhobenen Werte mit der medizinischen Vorgeschichte bzw. gegenüber Studienbeginn verglichen wurden. (E)

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (E)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (E)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Exekutive Funktionen (BRIEF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (E)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise, Anzahl an hyperammonämischen Krisen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (E)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 und SF-15

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (E)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (E)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (E)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (E)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-012

Studie: HPN-100-012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-012 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).	F

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, *open-label*, *switch-over* Studie (F)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine *switch-over*-Studie, bei der die Patienten die beiden Studienmedikationen nacheinander erhalten. (F)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (F)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (F)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (F)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: 24-Stunden-AUC Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (F)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tägliche durchschnittliche Ammoniakkonzentration im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (F)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (F)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (F)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (F)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-012SE

Studie: HPN-100-012SE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-012SE 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)	G

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, einarmige *Safety Extension* Studie. (G)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die in der *Safety Extension* erhobenen Werte mit der medizinischen Vorgeschichte bzw. gegenüber Studienbeginn verglichen wurden. (G)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird gewährleistet, da es sich jeweils um das identische Patientenkollektiv handelt. (G)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (G)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (G)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (G)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Exekutive Funktionen (BRIEF-P)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (G)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (G)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl Patienten mit einer hyperammonämischen Krise, Anzahl an hyperammonämischen Krisen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (G)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (G)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Durch das einarmige *open-label* Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärtze Kenntnis von der Studienmedikation. (G)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (G)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert. (G)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: