

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARG	Arginase
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body mass index</i>
CHMP	<i>Committee for Human Medicinal Products</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschus
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPB	Glycerolphenylbutyrat
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System organ class</i>
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
UCD	<i>Urea cycle disorder</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Glycerolphenylbutyrat
<b>Handelsname:</b>	RAVICTI
<b>ATC-Code:</b>	A16AX09

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

Eine Harnstoffzyklusstörung ist eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die eine Gruppe von Mangelzuständen an einem der Enzyme oder Transporter umfasst, welche im Harnstoffzyklus Ammoniak in Harnstoff umwandeln. Der Enzymmangel lässt sich medikamentös nicht ausgleichen, sodass zur Behandlung einer Harnstoffzyklusstörung überwiegend stickstoffbindende Arzneimittel eingesetzt werden.

### *Bereits zugelassene Arzneimittel*

Das stickstoffbindende Prodrug Natriumphenylbutyrat (NaPBA) befindet sich derzeit in Form von zwei Arzneimitteln (Ammonaps<sup>®</sup> und Pheburane<sup>®</sup>) auf dem Markt. Im Körper wird es sehr schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Durch Konjugation mit Glutamin entsteht das 2 mol Stickstoff enthaltende Phenylacetylglutamin, das über die Niere ausgeschieden werden kann.

Einen anderen Therapieansatz hat die Carglumsäure (Carbaglu<sup>®</sup>), die als strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat die Stickstoffexkretion über den Harnstoffzyklus durch eine Aktivierung der Carbamoylphosphat-Synthetase steigert.

### *Zu bewertendes Arzneimittel*

Glycerolphenylbutyrat (GPB) besitzt als Pre-Prodrug einen ähnlichen Wirkmechanismus wie NaPBA. Durch Konjugation mit Glutamin werden ebenfalls 2 mol Stickstoff über die Niere ausgeschieden. Durch das Glycerolgerüst kommt es zu einer langsameren und gleichmäßigeren Freisetzung des aktiven Metaboliten im Dünndarm, was sich in der besseren Ammoniakkontrolle über einen Zeitraum von 24 Stunden widerspiegelt. Durch das

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Glycerolgerüst liegt die Arzneiform zudem als Lösung vor, die besonders für Kinder und Jugendliche einfacher einzunehmen ist. Die Risiken und Komorbiditäten durch die hohe Natriumzufuhr unter NaPBA-Therapie sind unter GPB nicht zu beobachten.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei Patienten<sup>b</sup> mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.</p> <p>RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.</p>	18.12.2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von 0 bis &lt; 2 Monaten wurde der Satzteil „bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten“ durch „bei Patienten“ ersetzt. Gegenstand des vorliegenden Dossiers sind die von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten im Alter von 0 bis &lt; 2 Monaten.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von <math>\geq 2</math> Monaten<sup>a</sup> mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.</p> <p>RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.</p>	27.11.2015
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von 0 bis &lt; 2 Monaten wurde der Satzteil „bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von <math>\geq 2</math> Monaten“ durch „bei Patienten“ ersetzt. Gegenstand des vorliegenden Dossiers sind die von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten im Alter von 0 bis &lt; 2 Monaten.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	–

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Bei Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Es wird somit vom G-BA keine zVT festgelegt. Vielmehr erfolgt die Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Bei der Informationsbeschaffung wurde ausschließlich die unkontrollierte Studie HPN-100-009 identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zu beantworten. Es handelt sich dabei um die der Zulassungserweiterung zugrundeliegende Studie.

### Mortalität

Im Verlauf der Studie HPN-100-009 traten bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monate keine Todesfälle auf.

### Morbidität

Alle 16 eingeschlossenen Patienten wurden gemäß der Einschätzung des jeweils behandelnden Prüfarztes erfolgreich und mit kontrollierten Ammoniakspiegeln auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Kein Patient hatte in der Umstellungsperiode mit einer Hyperammonämie assoziierte Anzeichen oder Symptome. In der Sicherheitserweiterung wurden zu allen Messzeitpunkten der Studie bei mehr als 50 % der Patienten Ammoniakspiegel < 100 µmol/l und keine Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise festgestellt.

Der mediane normierte Baseline-Ammoniakspiegel betrug 52,4 µmol/l (Mittelwert ± SD = 94,3 ± 139,28 µmol/l). Am Ende der Umstellungsperiode war der mediane normierte Ammoniakspiegel auf 51,2 µmol/l und der mittlere normierte Ammoniakspiegel auf 50,4 ± 25,65 µmol/l gesunken.

Während der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat wurden hyperammonämische Krisen in der Studie HPN-100-009 vollständig vermieden. In der Sicherheitserweiterung trat bei 3 von 16 Patienten eine hyperammonämische Krise und bei 2 von 16 Patienten zwei hyperammonämische Krisen auf. Im Vergleich zum Zeitraum vor Einschluss in die Studie

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

verringerte sich die Rate der hyperammonämischen Krisen in den ersten 6 Monaten der Sicherheitserweiterung von 0,017 auf 0,003 pro Tag und Patient.

Ab der ersten Visite der Sicherheitserweiterung wurden bezüglich des Körpergewichts und der Körpergröße stets Werte gemessen, die unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen. Eine ähnliche Entwicklung wurde bezüglich des Kopfumfanges beobachtet. Hinsichtlich der Körperoberfläche lagen die Patienten während der Beobachtungszeit meist über dem Bevölkerungsdurchschnitt, die Abweichung war jedoch größtenteils gering. Der BMI lag bei allen Visiten im ersten halben Jahr der Behandlung unter dem Bevölkerungsdurchschnitt und danach darüber.

**Sicherheit**

Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat bei allen 16 der 16 eingeschlossenen Patienten mindestens ein TEAE auf, wobei bei 10 der 16 Patienten mindestens ein TEAE auftrat, das nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten bei jeweils  $\geq 50\%$  der eingeschlossenen Patienten TEAE auf. Die TEAE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ umfassten in erster Linie die PT „gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Erbrechen“, „Diarrhö“, „Windeldermatitis“ und „Ausschlag“. Infektionen betrafen am häufigsten die oberen Atemwege, während die häufigste Stoffwechselstörung die Hyperammonämie war.

Bei 11 der 16 Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes TEAE auf. Die meisten Patienten, bei denen ein schwerwiegendes TEAE auftrat, waren von TEAE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ betroffen, wobei TEAE in letzterer SOC hauptsächlich Hyperammonämien waren.

Die meisten TEAE, die in der Studie auftraten, waren mild (Grad 1; 123 Ereignisse) oder moderat (Grad 2; 54 Ereignisse). Bei 2 von 16 Patienten war das schwerste aufgetretene TEAE ein TEAE mit Schweregrad 1, bei 8 von 16 Patienten ein TEAE mit Schweregrad 2 und bei 6 von 16 Patienten ein TEAE mit Schweregrad 3.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. UCD: <i>Urea cycle disorder</i>		

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

Bei Glycerolphenylbutyrat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen. Dieser Nachweis ist für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von  $\geq 2$  Monaten mit Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bereits erbracht worden. Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens daher ausschließlich für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis  $< 2$  Monaten untersucht.

Die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Patienten im Alter von  $\geq 2$  Monaten durch die Europäische Kommission erfolgte am 26.11.2015. Um den Nutzen und das Risiko von Glycerolphenylbutyrat bei jüngeren Patienten einschätzen zu können, wurden von der EMA ergänzende Studiendaten angefordert, da Patienten in dieser Altersgruppe häufig besonders stark von den Symptomen einer Harnstoffzyklusstörung betroffen sind und unklar war, ob das Verdauungssystem von Neugeborenen den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat in dem zur Sicherstellung der Wirksamkeit notwendigen Maße verstoffwechseln kann. In der Studie HPN-100-009 wurde daher geprüft, ob bei einer Umstellung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis  $< 2$  Monaten auf Glycerolphenylbutyrat kontrollierte plasmatische Ammoniakspiegel gewährleistet sind.

Bei allen Patienten der einarmigen Studie HPN-100-009 gelang die Umstellung der Behandlung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln. In der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

weiterführenden Sicherheitserweiterung der Studie traten zwar bei einigen Patienten Ammoniakspiegel  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  auf, davon waren jedoch zu keinem Messzeitpunkt mehr als 57,1 % der Patienten betroffen. Die Rate der symptomatischen hyperammonämischen Krisen lag in der Sicherheitserweiterung deutlich niedriger als in der Baseline-Phase der Studie. Die Studie zeigte daher, dass bei einer Umstellung von Neugeborenen mit Harnstoffzyklusstörungen auf Glycerolphenylbutyrat die Kontrolle des Ammoniakspiegels kurz- und langfristig sichergestellt werden kann.

Sowohl in der Umstellungsperiode als auch in der Sicherheitserweiterung wurden keine schwerwiegenden Sicherheitssignale identifiziert, die im Zusammenhang mit Glycerolphenylbutyrat standen. Die auftretenden schwerwiegenden und schweren TEAE waren insbesondere Hyperammonämien, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, und verschiedene Infektionen. Häufig beobachtete nicht schwere TEAE waren gastrointestinale und die Haut betreffende Ereignisse sowie milde oder moderate Infektionen. Gastrointestinale Ereignisse stellen bekannte Nebenwirkungen von Glycerolphenylbutyrat dar.

Die Ergebnisse der Studie HPN-100-009 zeigen, dass Glycerolphenylbutyrat auch bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten geeignet ist, um den Ammoniakspiegel zu kontrollieren und hyperammonämische Krisen zu vermeiden. Insgesamt kommt das CHMP der EMA daher zu dem Schluss, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten vergleichbar mit denen bei älteren Patienten sind.

Auch Neugeborene profitieren daher von den patientenrelevanten Vorteilen, die eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bei älterem Patienten im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen aufweist. Der Zusatznutzen für Glycerolphenylbutyrat besteht im Wesentlichen hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch die verbesserte Ammoniakkontrolle und die damit einhergehende Vermeidung hyperammonämischer Krisen und Langzeitfolgen für Wachstum und Entwicklung der Patienten, einer Vermeidung von Nebenwirkungen durch die aufgrund der flüssigen, geschmacksneutralen und kleinvolumigeren Darreichungsform verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität, die sich aus den genannten Vorteilen sowie der Vermeidung der Anlage von medizinischen Sonden ergibt.

Die quantitative Bestimmung des Ausmaßes des beschriebenen Zusatznutzens ist in der für das vorliegende Dossier relevanten Patientenpopulation im Alter von 0 bis < 2 Monate indes schwierig, da aufgrund der Vulnerabilität dieser Population und der Seltenheit der Erkrankung randomisierte vergleichende Daten zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat nicht vorliegen. Vor dem Hintergrund, dass Glycerolphenylbutyrat den hohen therapeutischen Bedarf im zu bewertenden Anwendungsgebiet in wesentlichen Punkten erfüllt und dadurch eine gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV patientenrelevante Verbesserung der Therapiesituation ermöglicht, ergibt sich daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, der mindestens das Ausmaß beträchtlich hat.

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

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

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

Die Zielpopulation sind Patienten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus indiziert ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier für Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten bestimmt. Für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von  $\geq 2$  Monaten ist der Nachweis über den Zusatznutzen und dessen Ausmaß mit Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bereits erbracht worden.

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neugeborenen, deren frühzeitige Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bisher nicht möglich war, weiterhin eine hohe Mortalität.

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

Patienten, die an einer Harnstoffzyklusstörung leiden, benötigen eine Dauertherapie, die zuverlässig den Ammoniakspiegel senkt. Die bisher bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten eingesetzten zugelassenen Fertigarzneimittel enthalten meist den Wirkstoff Natriumphenylbutyrat, der jedoch verschiedene Nachteile aufweist:

- Kurze Wirkdauer
- Häufige Notwendigkeit der Verkapselung zur Applikation *via* Sonde oder aufgrund des bitteren Geschmacks
- Erschwerte Verabreichung des Wirkstoffs als Tablette aufgrund deren Größe
- Hohe Natrium- und Volumenbelastung
- Unangenehmer Körpergeruch, der durch das Medikament hervorgerufen wird
- Verstärkung von Symptomen der Grunderkrankung (Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion)

In Anbetracht dieser Nachteile besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach alternativen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die die genannten Nachteile nicht aufweisen. Glycerolphenylbutyrat ist eine oral anwendbare, geschmacksneutrale und natriumfreie Flüssigkeit, die keine relevante Natrium- oder Volumenbelastung verursacht. Der aktive Metabolit wird langsamer und kontinuierlicher als bei Natriumphenylbutyrat absorbiert. Zudem beugt Glycerolphenylbutyrat dem Auftreten von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion sowie dem durch die Therapie verursachten unangenehmen Körpergeruch vor.

Das COMP der EMA bestätigt den signifikanten Nutzen von Glycerolphenylbutyrat. Darüber hinaus führt das COMP aus, dass die orale Darreichungsform als Flüssigkeit einen besonderen Nutzen für Kinder hat.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	94 – 234 <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet der Fachinformation von RAVICTI vom 18.12.2018. Darin enthalten ist die Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monate, die auf 10 – 18 GKV-Patienten pro Jahr geschätzt wird.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> ) im Alter von 0 bis < 2 Monate	Nicht quantifizierbar, Ausmaß mindestens beträchtlich	10 – 18
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	<b>Pädiatrische Patienten ab Geburt bis &lt; 2 Monate</b>	
		1.724,63 € – 2.598,85 €	17.247 <sup>b</sup> € – 46.780 € <sup>b</sup>
		<b>Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis &lt; 2 Monate</b>	
		874,26 € – 1.454,42 €	8.743 € <sup>b</sup> – 26.180 € <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die hier betrachtete pädiatrischen Patientenpopulation (Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis &lt; 2 Monate), die auf 10 bis 18 GKV-Patienten pro Jahr geschätzt wird, geht nach Erreichen des zweiten Lebensmonats in die im Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 dargestellte Zielpopulation von 94 bis 234 Patienten dauerhaft über. Die hier dargestellten Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation sind somit lediglich fiktiver Natur, sodass sich für die GKV keine höheren Zusatzkosten ergeben.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
25.990 € – 72.960 € <sup>a</sup>
a: Die hier betrachtete pädiatrischen Patientenpopulation (Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monate), die auf 10 bis 18 GKV-Patienten pro Jahr geschätzt wird, geht nach Erreichen des zweiten Lebensmonats in die im Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 dargestellte Zielpopulation von 94 bis 234 Patienten dauerhaft über. Die hier dargestellten Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation sind somit lediglich fiktiver Natur, sodass sich für die GKV keine höheren Zusatzkosten ergeben.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> ) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	<b>Pädiatrische Patienten ab Geburt bis &lt; 2 Monate</b>	
			1.724,63 € – 2.598,85 €	17.247 <sup>b</sup> € – 46.780 € <sup>b</sup>
			<b>Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis &lt; 2 Monate</b>	
			874,26 € – 1.454,42 €	8.743 € <sup>b</sup> – 26.180 € <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die hier betrachtete pädiatrischen Patientenpopulation (Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monate), die auf 10 bis 18 GKV-Patienten pro Jahr geschätzt wird, geht nach Erreichen des zweiten Lebensmonats in die im Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 dargestellte Zielpopulation von 94 bis 234 Patienten dauerhaft über. Die hier dargestellten Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation sind somit lediglich fiktiver Natur, sodass sich für die GKV keine höheren Zusatzkosten ergeben.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
25.990 € – 72.960 € <sup>a</sup>
a: Die hier betrachtete pädiatrischen Patientenpopulation (Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monate), die auf 10 bis 18 GKV-Patienten pro Jahr geschätzt wird, geht nach Erreichen des zweiten Lebensmonats in die im Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 dargestellte Zielpopulation von 94 bis 234 Patienten dauerhaft über. Die hier dargestellten Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation sind somit lediglich fiktiver Natur, sodass sich für die GKV keine höheren Zusatzkosten ergeben.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> )	<sup>b</sup>	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen ( <i>urea cycle disorders</i> ) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Der folgende Abschnitt gibt eine Zusammenfassung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Glycerolphenylbutyrat. Details sind Modul 3 Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers zu entnehmen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Glycerolphenylbutyrat ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß der aktuell gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Gemäß der Zulassung von RAVICTI ist die Anwendung von Glycerolphenylbutyrat ausschließlich in Kombination mit einer diätetischen Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln indiziert.

Gegenanzeigen für die Anwendung von Glycerolphenylbutyrat sind das Vorhandensein einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie die Notwendigkeit zur Behandlung einer akuten Hyperammonämie.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind hinsichtlich folgender Faktoren zu beachten:

- Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption
- Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz)
- Potenzial anderer Arzneimittel (Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol, Probenecid), den Ammoniakspiegel zu beeinflussen
- Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Frauen im gebärfähigen Alter und Vermeidung der Anwendung während der Schwangerschaft

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die Lipase hemmen, auftreten. Eine potentielle Wirkung auf das CYP2D6-Isoenzym kann nicht ausgeschlossen werden, und Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP2D6-Substrate handelt. Das Potenzial für die Wechselwirkung von Glycerolphenylbutyrat als CYP3A4-Induktor und Mittel, die vorwiegend über den CYP3A4-Pfad metabolisiert werden, ist möglich.

Für Patienten im Alter von 0 bis <2 Monaten wurden folgende Ereignisse als Nebenwirkungen identifiziert: Anämie, Thrombozytose, Diarrhöe, Obstipation, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung, verminderte Aminosäurespiegel, Erhöhung von Gamma-Glutamyltransferase, Erhöhung von Leberenzymen, Erhöhung der Transaminasen, Hypophagie und Hautausschlag.