Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen 5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 16
2.4 Referenzliste für Modul 2 17

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 6
Tabelle 2-3: Übersicht über die zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien 10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Störungen des Harnstoffzyklus; entnommen aus [5] 7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Glycerolphenylbutyrat 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ARG	Arginase
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase
FAM	Fertigarzneimittel
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
NH_3	Ammoniak
NH_4^+	Ammonium-Ion
ORNT	Mitochondrieller Ornithin/Citrullin-Transporter
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
PAA	Phenylessigsäure
PAGN	Phenylacetylglutamin
PBA	4-Phenylbutyrsäure
PZN	Pharmazentralnummer
UCD	*Urea Cycle Disorder*

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glycerolphenylbutyrat
Handelsname:	RAVICTI
ATC-Code:	A16AX09

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	**Zulassungsnummer**	**Wirkstärke**	**Packungsgröße**
11583832	EU/1/15/1062/001	1,1 g/ml	25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter
11583849	EU/1/15/1062/002	1,1 g/ml	25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x1 ml Applikationsspritzen
11583855	EU/1/15/1062/003	1,1 g/ml	25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x3 ml Applikationsspritzen
11583861	EU/1/15/1062/004	1,1 g/ml	25 ml Flasche + Schnappdeckel-Adapter + 7x5 ml Applikationsspritzen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ein Defekt des Harnstoffzyklus 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. Das Fehlen oder auch eine schwere Dysfunktion der Enzyme oder Transporter führt zur Akkumulation einer toxischen Ammoniakmenge im Blut oder Gehirn der betroffenen Patienten [1, 2].

Ammoniak wird im Rahmen des Harnstoffzyklus in der Leber in Harnstoff umgewandelt und in der Folge mit dem Urin aus dem Körper ausgeschieden. Im Harnstoffzyklus ist eine Reihe von Enzymen an der Umwandlung der Aminosäuren beteiligt, um eine Ammoniakakkumulation zu verhindern. Insgesamt sind sechs verschiedene Störungen des Harnstoffzyklus bekannt, denen jeweils ein Defekt des betreffenden Enzyms vorangeht (Abbildung 1). Zu den Enzymen zählt die Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), die Ornithin-Transcarbamylase (OTC), die Argininosuccinat-Synthetase (ASS), die Argininosuccinat-Lyase (ASL) und die Arginase 1 (ARG). Eine weitere Harnstoffzyklusstörung betrifft die N-Acetylglutamat-Synthase, auch N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS) genannt, welche aus Glutamat und Acetyl-CoA das N-Acetylglutamat synthetisiert. N-Acetylglutamat ist ein essentieller Aktivator der Carbamoylphosphat-Synthetase 1. Neben den sechs Enzymdefekten werden auch zwei Transporterstörungen zu den Störungen des Harnstoffzyklus gerechnet. Ein Defekt im mitochondrialen Ornithin/Citrullin-Transporter (ORNT1) ist die Ursache für das Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom (HHH) [3]. Trotz der genetischen Unterschiede teilen alle

Harnstoffzyklusstörungen wichtige Eigenschaften und werden daher typischerweise als Gruppe betrachtet [4].

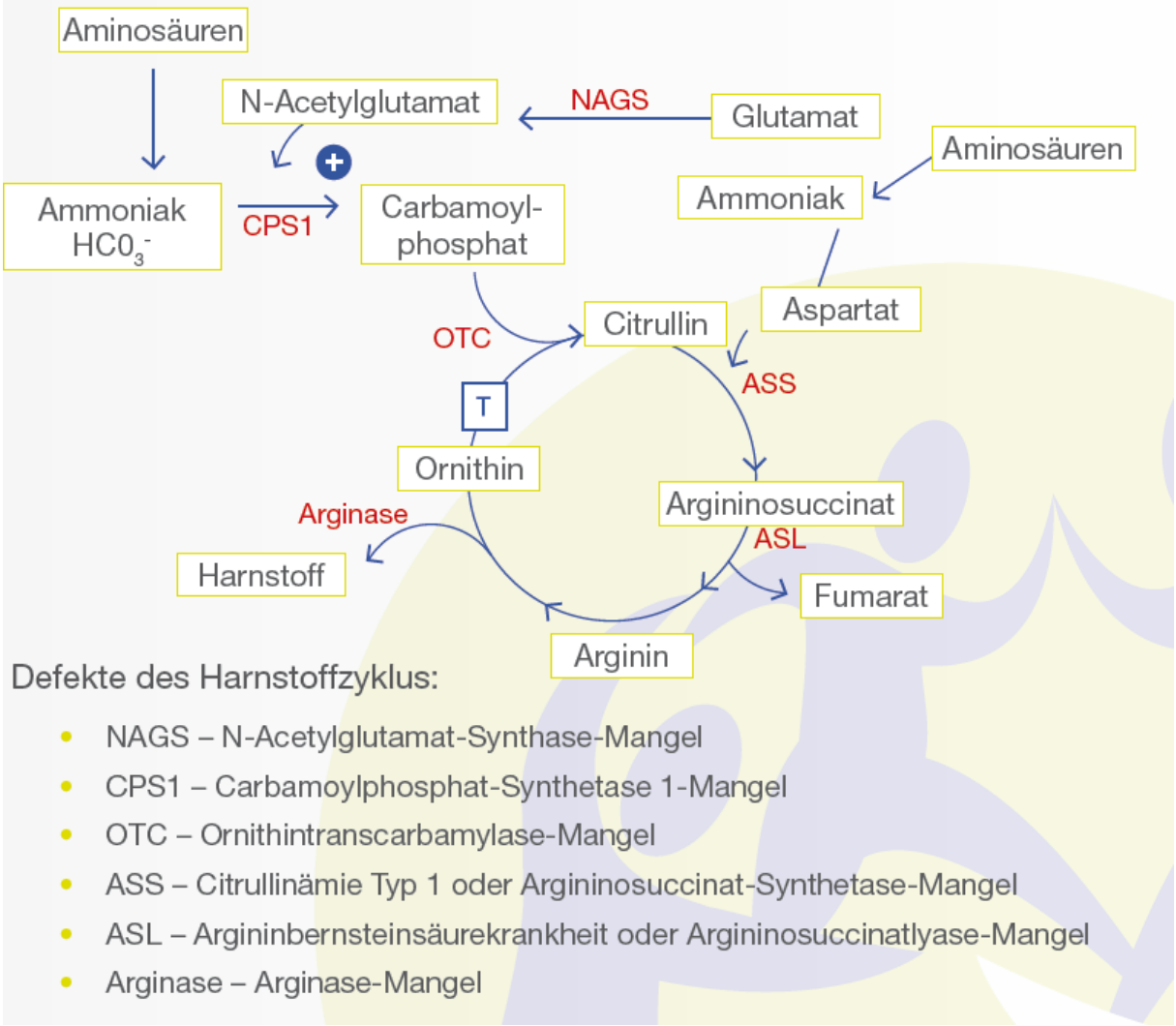

Abbildung 1: Störungen des Harnstoffzyklus; entnommen aus [5]

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) ist ein stickstoffbindendes Arzneimittel, welches eine Stickstoffausscheidung über einen alternativen Stoffwechselweg zum Harnstoffzyklus ermöglicht. Es handelt sich strukturell um ein Triglycerid, das drei Moleküle 4-Phenylbutyrsäure an einem Glycerolgerüst enthält. Durch Hydrolysierung mittels Pankreaslipasen entsteht aus dem Pre-Prodrug Glycerolphenylbutyrat die 4-Phenylbutyrsäure, welche durch beta-Oxidation zu Phenylacetat umgewandelt wird. Dieses stellt den aktiven Bestandteil von Glycerolphenylbutyrat dar. Phenylessigsäure wird durch Acetylierung in der Leber und den Nieren mit Glutamin (welches 2 Stickstoffmoleküle enthält) konjugiert. Es bildet sich dabei Phenylacetylglutamin, welches über die Nieren ausgeschieden wird (Abbildung 2). Auf molekularer Ebene enthält Phenylacetylglutamin, vergleichbar mit Harnstoff, 2 Mol Stickstoff und liefert ein alternatives Vehikel für die Ausscheidung von Stickstoff [6, 7].

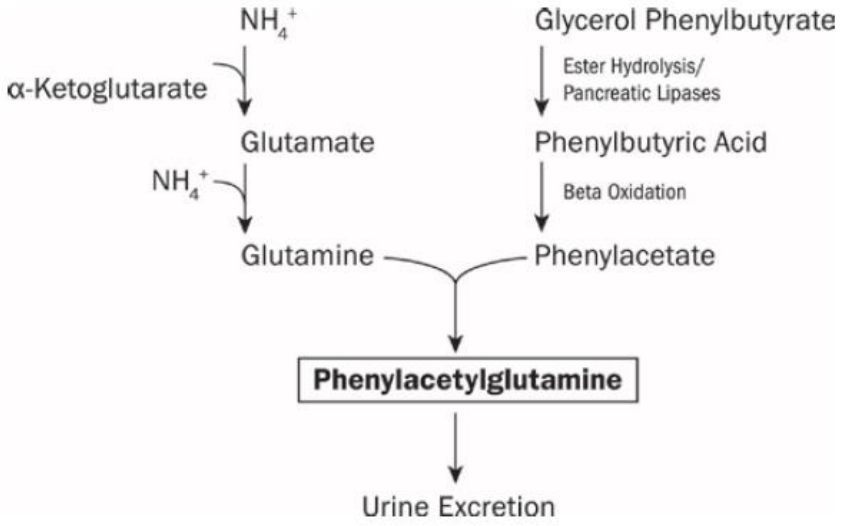

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Glycerolphenylbutyrat

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Behandlung einer Harnstoffzyklusstörung stehen, wenn eine alleinige diätetische Eiweißrestriktion nicht mehr ausreichend ist, einige wenige medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Als Fertigarzneimittel zugelassen sind Natriumphenylbutyrat (Ammonaps® [Originalpräparat], Pheburane® [Hybridarzneimittel]) und Carglumsäure (Carbaglu®) [8-11].

Carglumsäure besitzt unter anderem eine Zulassung für den sehr seltenen N-Acetylglutamatsynthase-Mangel (Inzidenz < 1:2.000.000; vergleiche Abschnitt 3.2.3) [11].

Carglumsäure ist ein strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat, welches der natürlich vorkommende Aktivator der Carbamoylphosphatsynthetase dem ersten Enzym des Harnstoffzyklus, ist. Carglumsäure hat in vitro eine Aktivierung der Leber-Carbamoylphosphatsynthetase gezeigt. Trotz einer geringeren Affinität der Carbamoylphosphatsynthetase zu Carglumsäure als zu N-Acetylglutamat, wurde für Carglumsäure in vivo gezeigt, dass sie die Carbamoylphosphatsynthetase stimuliert und bei Versuchen mit Ratten viel wirkungsvoller als N-Acetylglutamat gegen Ammoniakintoxikation schützt. Dies könnte durch die folgenden Beobachtungen erklärt werden: i) Die Mitochondrienmembran ist für Carglumsäure leichter permeabel als für N-Acetylglutamat ii) Carglumsäure ist gegenüber Hydrolyse durch Aminoacyclase, die im Cytosol vorhanden ist, widerstandsfähiger als N-Acetylglutamat [11].

Natriumphenylbutyrat ist wie Glycerolphenylbutyrat ein stickstoffbindendes Arzneimittel und besitzt einen vergleichbaren Wirkmechanismus. Das Prodrug Natriumphenylbutyrat wird im Körper aber sehr schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Dieses wird durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert und über die Nieren aus dem Körper ausgeschieden [8, 9].

Tabelle 2-3 fasst die verschiedenen Wirkprinzipien und Charakteristika der beschriebenen Therapeutika zusammen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersicht über die zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien

	Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) [6]	**Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®) [8, 9]**	**Carglumsäure (Carbaglu®) [11]**
Anwendungs-gebiet(e)	RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (urea cycle disorders, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können. RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.	AMMONAPS ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamoylphosphat-Synthetase-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinat-Synthetase-Mangel. Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im Neugeborenenalter (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer spätmanifesten Form (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.	Carbaglu ist indiziert zur Behandlung einer: • Hyperammonämie aufgrund eines primären N-Acetylglutamatsynthase-Mangels. • Hyperammonämie aufgrund einer Isovalerianazidämie. • Hyperammonämie aufgrund einer Methylmalonazidämie. Hyperammonämie aufgrund einer Propionazidämie.
Wirkmecha-nismus	Glycerolphenylbutyrat ist ein stickstoffbindendes Arzneimittel. Es handelt sich um ein Triglycerid, das 3 4-Phenylbutyrsäure (PBA)-Moleküle an einem Glycerolgerüst enthält. UCDs sind ererbte Mangel-erkrankungen von Enzymen oder Transportern, die für die Synthese von Harnstoff aus Ammoniak (NH_3, NH_4^+) erforderlich sind. Das Fehlen dieser Enzyme oder Transporter führt zur	Natriumphenylbutyrat ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet	Carglumsäure ist ein strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat, welches der natürlich vorkommende Aktivator der Carbamoylphosphatsynthetase dem ersten Enzym des Harnstoffzyklus, ist. Carglumsäure hat in vitro eine Aktivierung der Leber-Carbamoylphosphatsynthetase gezeigt. Trotz einer geringeren Affinität der Carbamoylphosphatsynthetase zu Carglumsäure als zu N-Acetylglutamat, wurde für

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) [6]	**Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®) [8, 9]**	**Carglumsäure (Carbaglu®) [11]**
	Akkumulation von toxischen Ammoniakspiegeln im Blut und Gehirn der betroffenen Patienten. Glycerolphenylbutyrat wird von Pankreaslipasen hydrolysiert und liefert PBA, welches durch beta-Oxidation zu Phenylessigsäure (PAA) umgewandelt wird, dem aktiven Bestandteil von Glycerolphenylbutyrat. PAA wird durch Acetylierung in der Leber und den Nieren mit Glutamin (welches 2 Stickstoffmoleküle enthält) konjugiert; dabei bildet sich Phenylacetylglutamin (PAGN), das über die Nieren ausgeschieden wird. Auf molekularer Basis enthält PAGN, vergleichbar mit Harnstoff, 2 Mol Stickstoff und liefert ein alternatives Vehikel für die Ausscheidung von Stickstoff-Abfall.	sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff. Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natriumphenylbutyrat zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natriumphenylbutyrat in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken.	Carglumsäure in vivo gezeigt, dass sie die Carbamoylphosphatsynthetase stimuliert und bei Versuchen mit Ratten viel wirkungsvoller als N-Acetylglutamat gegen Ammoniakintoxikation schützt. Dies könnte durch die folgenden Beobachtungen erklärt werden: i) Die Mitochondrienmembran ist für Carglumsäure leichter permeabel als für N-Acetylglutamat ii) Carglumsäure ist gegenüber Hydrolyse durch Aminoacyclase, die im Cytosol vorhanden ist, widerstandsfähiger als N-Acetylglutamat.
Einnahme Darreichungs-form	per oral Lösung zum einnehmen	per oral Tabletten, Granulat	per oral Tabletten
Ausscheidung Stickstoff-äquivalente	2 Mol	2 Mol	-
Farbe Geruch/ Geschmack	farblos bis blass gelb fast geruchs- und geschmackslos	weiß starker salziger Geschmack und Geruch [12]	weiß Geschmack leicht sauer
Natriumgehalt	nicht vorhanden	hoch	nicht vorhanden
Zeit bis zur maximalen 4-Phenylbutyr-	2 Stunden	1,35 Stunden	-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) [6]	**Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®) [8, 9]**	**Carglumsäure (Carbaglu®) [11]**
säure Konzentration			

ARG = Arginase; ASL = Argininosuccinat-Lyase; ASS = Argininosuccinat-Synthetase; CPS = Carbamoylphosphat-Synthetase; HHH = Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom; NH_3 = Ammoniak; NH_4^+ = Ammonium-Ion; OTC = Ornithin-Transcarbamylase; PAA = Phenylessigsäure; PAGN = Phenylacetylglutamin; PBA = 4-Phenylbutyrsäure; UCD = *Urea Cycle Disorder*.

Obwohl Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat einen vergleichbaren Wirkmechanismus besitzen, weist Glycerolphenylbutyrat durch die Variation der chemischen Struktur (drei 4-Phenylbutyrsäure Moleküle an einem Glycerolgerüst anstatt des Natriumsalzes eines 4-Phenylbutyrsäure Moleküls) relevante Unterschiede auf. Während beim Natriumphenylbutyrat nach der Einnahme eine sehr rasche Freisetzung der 4-Phenylbutyrsäure (PBA) im Magen erfolgt, wird sie beim Glycerolphenylbutyrat erst im Dünndarm durch Pankreaslipasen freigesetzt und in den aktiven Metaboliten Phenylacetat umgewandelt. Dies führt zu einer langsameren und kontinuierlicheren Absorption von PBA im Körper [2, 6]. Im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat kommt es dabei nicht zu einer Bildung eines unangenehmen Körpergeruches, auch werden einige gastrointestinale Nebenwirkungen verhindert, da die Säure (4-Phenylbutyrsäure) langsamer und erst im Dünndarm anstatt bereits im Magen freigesetzt wird [2, 13, 14]. Die hohe Natriumzufuhr bei Natriumphenylbutyrat bereitet weitere Probleme und bringt eine eingeschränkte Anwendung mit sich. Die hohe Natriumbelastung kann einen nachteiligen Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt haben, das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöhen oder Komplikationen für Patienten mit weiteren Komorbiditäten mit sich bringen, wie zum Beispiel eines Aszites durch Leberzirrhose, Bluthochdruck oder Nierenerkrankung [2, 14]. *„Jede Tablette AMMONAPS enthält 62 mg (2,7 mmol) Natrium, entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat, was der maximalen Tagesdosis entspricht. AMMONAPS sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.“ [8, 9]*. Das Glycerolgerüst des Glycerolphenylbutyrat weist im Vergleich zum Natriumsalz weitere Vorteile auf. Durch die Glycerolstruktur ist Glycerolphenylbutyrat eine Lösung und damit wesentlich einfacher einzunehmen, die Tablettenlast für die Patienten wird reduziert und die Substanz hat einen wesentlich angenehmeren Geschmack [2, 13, 14]. Dies ist insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da die Erkrankung überwiegend im Kindes- und Neugeborenenalter auftritt [14].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei Patienten[b] 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), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können. RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.	ja	18.12.2018	A

a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".

b: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von < 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 < 2 Monaten.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation von RAVICTI entnommen [6].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten[a] 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), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können. RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.	27.11.2015
a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von < 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 < 2 Monaten.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Produktinformation von RAVICTI entnommen [6].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen stammen aus firmeninternen Quellen, den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und aus zusätzlichen Quellen, die mittels zielgerichteter Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Brusilow SW, Maestri NE (1996): Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. Adv Pediatr; 43:127-70.
2. Häberle J, McCandless SE (2014): Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives. Orphan Drugs: Research and Reviews; 4:63-70.
3. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. (2018): Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Methodenreport zur Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf.
4. European Medicines Agency. Assessment report Ravicti. EMA/676925/20152015 29.12.2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf.
5. Gick J (2011): Harnstoffzyklusstörungen. Ein Leitfaden für Patienten, Eltern und Familien. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110729-235456-354/src/htm_fullText/de/ParentsPatients_ALL.pdf.
6. Horizon Pharma Ireland Limited (2018): ANHANG I – ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: RAVICTI. [Zugriff: 03.01.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181218143246/anx_143246_de.pdf.
7. McGuire BM, Zupanets IA, Lowe ME, Xiao X, Syplyviy VA, Monteleone J, et al. (2010): Pharmacology and safety of glycerol phenylbutyrate in healthy adults and adults with cirrhosis. Hepatology; 51(6):2077-85.
8. Swedish Orphan Biovitrum International A. B. (2016): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 02.01.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Swedish Orphan Biovitrum International A. B. (2016): Ammonaps® 940 mg/g Granulat; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 02.01.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Lucane Pharma (2018): ANHANG I – ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: PHEBURANE. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pheburane-epar-product-information_de.pdf.
11. Orphan Europe Recordati Group (2017): Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 18.12.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Breitkreutz J (2012): Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. Arch Dis Child; 97(12):1081-5.
13. Guha M (2013): Urea cycle disorder drug approved. Nat Biotechnol; 31(4):274.
14. Oishi K, Diaz GA (2014): Glycerol phenylbutyrate for the chronic management of urea cycle disorders. Expert Rev Endocrinol Metab; 9(5):427-34.