

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

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3 A

*Harnstoffzyklusstörungen
(Urea Cycle Disorders; UCDs)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen für das Inverkehrbringen	92
3.4.4 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.5 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.6 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	115
3.4.8 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schwellenwerte der Ammoniakplasmakonzentration im Behandlungsverlauf ...	14
Tabelle 3-2: Harnstoffzyklusstörung – Subtypen [2, 4, 6, 25-30].....	18
Tabelle 3-3: Häufigkeit neonataler Krisen (Synopsis internationaler Studien) [34, 35].....	21
Tabelle 3-4: Synoptische Darstellung der organspezifischen Manifestation von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen [35]	25
Tabelle 3-5: Symptomatik bei UCD-Subtypen [34]	29
Tabelle 3-6: Epidemiologische Kennzahlen zu Harnstoffzyklusstörungen (Auswahl)	37
Tabelle 3-7: Studienübersicht zur Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen (Auswahl)	39
Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen.....	41
Tabelle 3-9: Berechnungsschritte zur Prävalenz von „Harnstoffzyklusstörungen“ in der EU.....	43
Tabelle 3-10: Anzahl der Lebertransplantationen in Deutschland mit Indikation „Harnstoffzyklusstörung“ [89]	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen.....	46
Tabelle 3-13: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-14: Verordnungszahlen von Ammonaps® in Deutschland [93].....	48
Tabelle 3-15: Verordnungszahlen von Pheburane® in Deutschland [93]	49
Tabelle 3-16: Aggregierte Verordnungszahlen von Ammonaps® und Pheburane® in Deutschland nach Altersgruppen [93].....	49
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	71
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-26: Auflistung der Nebenwirkungen.....	87
Tabelle 3-27: Auflistung der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von unter 2 Monaten.....	89
Tabelle 3-28: Durchzuführende Maßnahmen	92
Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken	93
Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzplan	95
Tabelle 3-31: Risikominimisierungsmaßnahmen.....	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Defekte des Harnstoffzyklus [8]	13
Abbildung 2: Kognitive Fähigkeiten bei Kindern von 3–16 Jahren (Vergleich von früh- und spätmanifesten Formen, sowie nach ausgewählten Enzymdefekten) [52].....	23
Abbildung 3: Anzahl der Hospitalisierungen (nach Geschlecht) in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusstörungen [59].....	31
Abbildung 4: Säuglingssterbefälle (ab 2005) durch Harnstoffzyklusstörungen (ICD E72.2) [84]	42

Abkürzungsverzeichnis

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

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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. Der Orphan Drug Status wurde am 10. Juni 2010 von der Europäischen Union (EU)-Kommission anhand der *Orphan Designations* EU/3/10/733 bis EU/3/10/739 erteilt [1-5]. Am 18. Dezember 2015 wurde der Orphan Drug Status durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) erneut bestätigt [6].

Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch V (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Es wird somit vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keine zVT festgelegt. Vielmehr erfolgt die Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA für die vorliegende Zielpopulation (Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monate) in der Indikation Harnstoffzyklusstörungen stattgefunden. Wie unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführt wird, müssen für Orphan Drugs keine Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Angaben zum Orphan Drug Status von Glycerolphenylbutyrat wurden aus veröffentlichten Unterlagen der *European Medicines Agency* (EMA) entnommen. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a SGB V, die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie die Verfahrensordnung des G-BA angegeben.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/123548/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093955.pdf.
2. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of ornithine carbamoyltransferase deficiency. EMA/COMP/123283/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093951.pdf.
3. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 1. EMA/COMP/123430/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093952.pdf.
4. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of citrullinaemia type 2. EMA/COMP/122534/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093950.pdf.
5. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of hyperargininaemia. EMA/COMP/123476/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093954.pdf.
6. European Medicines Agency (2015): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic

aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500199268.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier sind pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus (Carbamoylphosphat-Synthetase-1-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Argininosuccinat-Synthetase-Mangel, Argininosuccinat-Lyase-Mangel, Arginase-1-Mangel und Ornithin-Translokase-Mangel) indiziert ist. Es handelt sich dabei um eine Indikationserweiterung. Die Erstzulassung von Glycerolphenylbutyrat beschränkte sich auf erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten. Die Bewertung des Zusatznutzens für diese Zielpopulation ist Gegenstand eines anderen Verfahrens, welches am 16.08.2018 mit der Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses bereits abgeschlossen wurde [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich somit ausschließlich auf pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten.

Die Vorgehensweise bei der Identifizierung relevanter Quellen sowie Publikationen kann Abschnitt 3.2.6 entnommen werden.

Harnstoffzyklus

Harnstoffzyklusstörungen sind eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Störung der Stickstoffausscheidung einhergehen und in der Folge zu einer Hyperammonämie führen können [2]. Der vollständige Harnstoffzyklus findet in den periportalen Hepatozyten statt und erfordert für die Normalfunktion sechs katalytische Enzyme (Abbildung 1) [3, 4]. Von diesen sechs Enzymen sind N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS), Carbamoylphosphat-Synthetase-1 (CPS-1) und Ornithin-Transcarbamylase (OTC) intramitochondriale Enzyme, wohingegen Argininosuccinat-Synthetase (ASS) und Argininosuccinat-Lyase (ASL) zytosolische Enzyme sind. Bei der Nahrungsaufnahme werden Stickstoffe über Eiweiße aufgenommen und vom Dickdarm über die Pfortader zur Leber transportiert [5]. Das für den menschlichen Organismus giftige Ammoniak, eine chemische Verbindung von Stickstoff und Wasserstoff, wird im Harnstoffzyklus über eine Reihe von Stoffwechselprozessen zu unschädlichem Harnstoff umgewandelt, der anschließend über die Nieren im Urin ausgeschieden wird [6, 7].

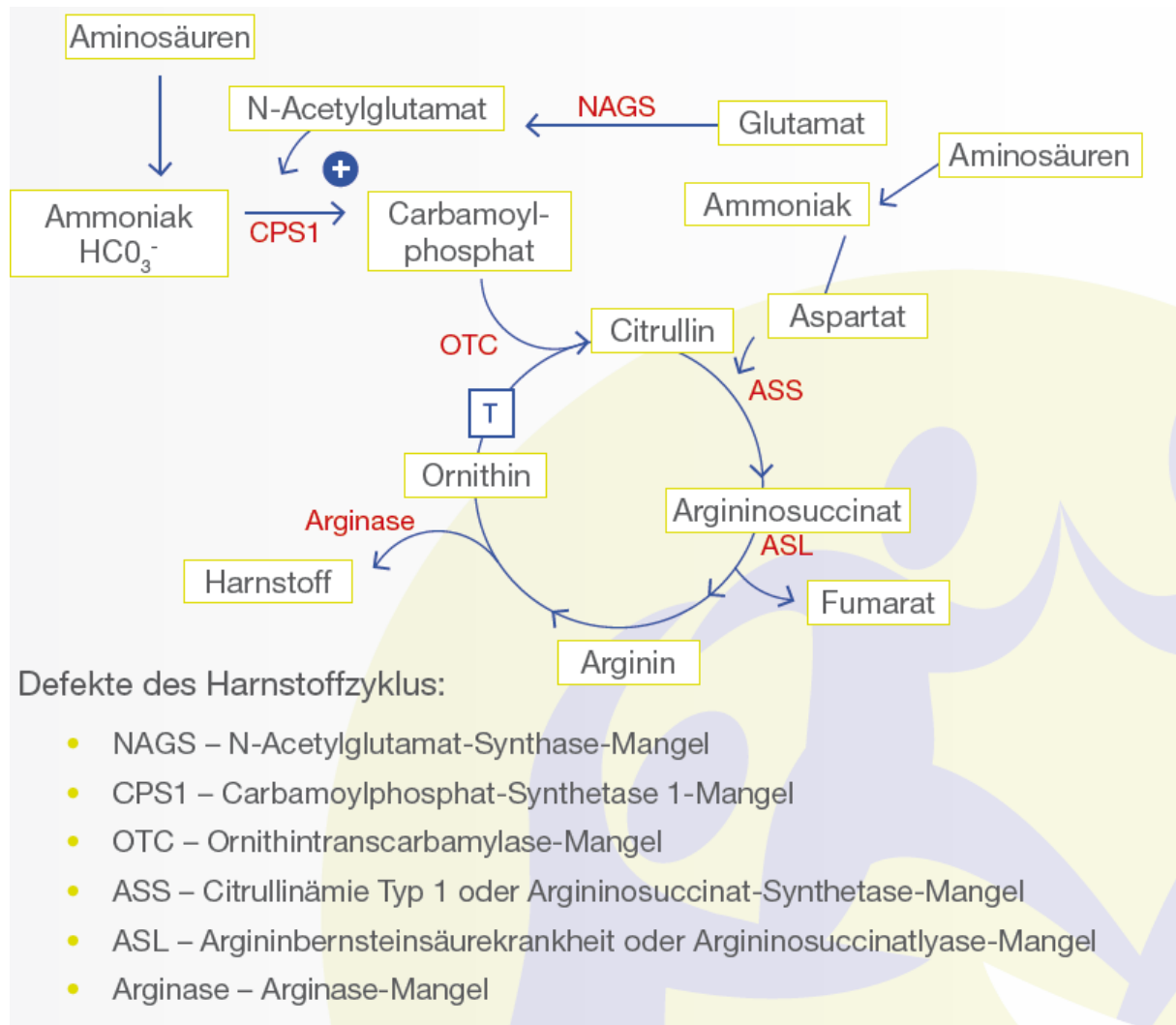


Abbildung 1: Defekte des Harnstoffzyklus [8]

Trotz der genetischen Unterschiede teilen alle Harnstoffzyklusstörungen wichtige Eigenschaften und werden daher typischerweise als Gruppe betrachtet [9].

Ammoniakwerte

Mit Ausnahme der Hyperargininämie (Arginase-1-Mangel) sind alle Subtypen durch lebensbedrohliche Ammoniakkonzentrationen gekennzeichnet [10].

Klinisch manifestiert sich eine Harnstoffzyklusstörung in einer Neurotoxizität durch den krankhaft erhöhten Ammoniakgehalt im Blut (Hyperammonämie; $> 150 \mu\text{mol/l}$ bei Neugeborenen und $> 100 \mu\text{mol/l}$ jenseits des Neugeborenenalters; Notfallbehandlung bei $> 200 \mu\text{mol/l}$) [2, 10], der unbehandelt im Akutfall zum Schlaganfall sowie im weiteren Verlauf zu Delirium, Koma oder auch zum Tode aufgrund Gehirnodemen führen kann. Langfristig mäßig erhöhte Ammoniakwerte führen zu Enzephalopathien und Entwicklungsstörungen [11-13].

Ammoniak ist in der Lage leicht die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [14]. Es wird im Gehirn durch die in den Astrozyten stark exprimierte Glutamin-Synthetase zu Glutamin metabolisiert. Durch die zunehmende Glutamin-Konzentration kommt es zu einer Schwellung von Astrozyten und damit in der Folge zur Ausbildung eines Hirnödems. Es bilden sich aufgrund der Astrozytenschwellung durch Ammoniak reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNOS; für den Organismus schädliche Formen von Stickstoff und Sauerstoff, wie z. B. Radikale, H_2O_2). Hierdurch kommt es zu einer Störung der zellulären Funktionen der Astrozyten und Neuronen durch posttranslationale Nukleinsäure-(RNA-Oxidation) und Proteinmodifikationen (Tyrosinnitrierung) sowie einer veränderten Neurotransmitterfreisetzung. Aus diesen molekularen Veränderungen resultieren Störungen sowohl der kognitiven als auch der motorischen Fähigkeiten [6]. Sowohl akute schwere Hyperammonämien (Ammoniakspiegel $> 1.000 \mu\text{mol/l}$) als auch chronische Hyperammonämien mäßigen Grades (eine nicht standardisierte Bezeichnung für Ammoniakwerte bis zu $200 \mu\text{mol/l}$) sind lebensbedrohliche Zustände und führen zu schweren irreparablen Schäden am zentralen Nervensystem [15].

Die Ammoniak-Plasmakonzentration spielt dabei eine entscheidende Rolle. So können bei enzephalopathischen Patienten typischerweise Ammoniaklevel oberhalb von $200 \mu\text{mol/l}$ sowie oftmals auch über $500 - 1.000 \mu\text{mol/l}$ beobachtet werden. Während eines neonatalen hyperammonämischen Komats liegt der Ammoniak-Plasmaspiegel normalerweise in einem Bereich von $500 - 2.000 \mu\text{mol/l}$ [16, 17]. Dabei variiert die Konzentration, ab welcher der Patient symptomatisch auffällig wird, individuell. Sie liegt jedoch in der Regel oberhalb von $100 \mu\text{mol/l}$, beträgt bei Auftreten eines Phase-2-Komas zwischen $200 - 400 \mu\text{mol/l}$, und in einem Phase-3- bzw. Phase-4-Koma über $500 \mu\text{mol/l}$. In der Praxis können, abweichend von diesen Angaben, jedoch deutlich größere Spannweiten an Ammoniakspiegeln erreicht werden [18]. Die in Publikationen verwendeten Begrifflichkeiten zur Differenzierung einzelner Stadien der Hyperammonämie sind nicht trennscharf voneinander abzugrenzen. Die folgende Tabelle 3-1 beinhaltet eine Übersicht der in der wissenschaftlichen Literatur berichteten bzw. verwendeten Richtwerte, da die Toleranzgrenze für die Ammoniakkonzentration im Blut patientenindividuell variieren kann.

Tabelle 3-1: Schwellenwerte der Ammoniakplasmakonzentration im Behandlungsverlauf

Ammoniakwert (in $\mu\text{mol/l}$)	Beschreibung	Quelle
10–35	normal	[11, 19]
≤ 40	normal	[20, 21]
> 80	erhöht („anormal“)	[20]
> 100	jenseits des Neugeborenenalters: abklärungsbedürftige Hyperammonämie	[2]
> 150	bei Neugeborenen: abklärungsbedürftige Hyperammonämie	[2]
≤ 200	chronische Hyperammonämie mäßigen Grades	[17]

Ammoniakwert (in $\mu\text{mol/l}$)	Beschreibung	Quelle
> 200	Notfallbehandlung	[2]
200–250	Phase-II-Koma (Aggressivität und Apathie)	[16, 18]
> 250	hyperammonämisches Koma	[22]
> 300	Phase-III-Koma (Reaktion nur auf schmerzhafte Stimuli)	[16]
> 400	Hämodialyse erforderlich	[2, 10]
> 500	Phase-4-Koma (Koma, Gehirnschädigung, Reaktion nur auf schmerzhafte Stimuli)	[16, 18]

Wie die zusammenfassende Darstellung zeigt, existiert in der Fachliteratur für den Begriff einer „Hyperammonämie“ kein abschließender Konsens zu den Ammoniakspiegeln. Aus zahlreichen Publikationen wird ersichtlich, dass der Begriff per se lediglich die Menge an Ammoniak im Blut beschreibt, jedoch noch nichts über eine eventuell vorliegende oder nicht vorliegende Symptomatik aussagt. Als Abgrenzungskriterium für eine hyperammonämische Krise ist eine Hyperammonämie über $100 \mu\text{mol/l}$ zu nennen, die zu Bewusstseinsstörungen führt. Das heißt, hier ist von einem sogenannten „*Decision Limit*“ auszugehen: bei Erwachsenen muss ab $100 \mu\text{mol/l}$ gemäß der S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen eine Entscheidung durch den behandelnden Arzt getroffen werden [23].

Subtypen

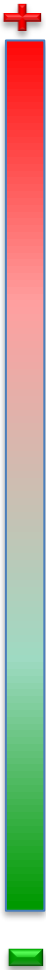
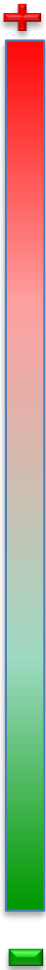
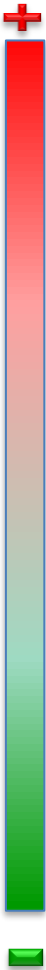
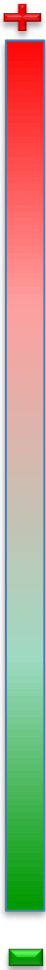
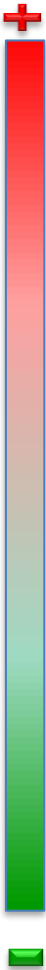
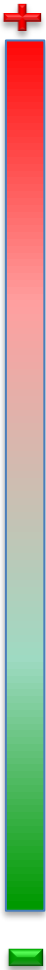
Die Ursachen für Harnstoffzyklusstörungen sind das Fehlen bzw. ein Defekt an einem der sechs dort beteiligten zytosomal bzw. intramitochondrial gelegenen Enzyme (enzymatischer Block im Harnstoffzyklus) oder an einem von zwei mitochondrialen Transportern [Mangel an mitochondrialem Ornithin (HHH-Syndrom) bzw. Aspartat (Citrullinämie Typ 2)], die für die Ammoniakausscheidung aus dem menschlichen Körper erforderlich sind [11]. Analog hierzu lassen sich acht Subtypen der Erkrankung unterscheiden, die, abhängig vom jeweils betroffenen Enzym sowie dem Ausmaß des Enzymdefekts, in ihrem Schweregrad variieren (

Tabelle 3-2). Mit Ausnahme der am häufigsten auftretenden Harnstoffwechselstörung in Form des Ornithin-Transcarbamylase-Mangels (~ 55 % aller Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen), welcher einen X-chromosomalen Erbgang aufweist, sind alle anderen Formen autosomal-rezessiv vererbbar [24]. Das klinische Erkrankungsbild ist umso schwerer, je proximaler das betroffene Enzym liegt (

Tabelle 3-2) [6]. Schwere Erkrankungsverläufe können somit insbesondere bei CPS-1-, OTC- sowie ASS-Defekten erwartet werden, da hier die ersten drei Schritte im Harnstoffzyklus betroffen sind.

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

Tabelle 3-2: Harnstoffzyklusstörung – Subtypen [2, 4, 6, 25-30]

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

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

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

Klinisches Bild

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

Die ersten Symptome können in jedem Lebensalter auftreten (beschrieben sind Fälle bis zur achten Lebensdekade), jedoch sinkt die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Stoffwechselentgleisung mit zunehmendem Lebensalter [6]. Auslöser können sowohl katabole Zustände (z. B. Hungerphasen, Infekte, Operationen) sowie ein starker Anstieg des durch die Nahrung aufgenommenen Eiweißes sein. Die häufigsten identifizierbaren Gründe für eine hyperammonämische Krise sind Infektionen (33 %) und Diäten (einschließlich fehlender Adhärenz mit verordneten Diäten und Protein- und Kalorieninsuffizienz; 11 %) [31]. Ab dem jungen Erwachsenenalter ist eine erstmalige Entgleisung sehr unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen [24], da auch atypische Verlaufsformen berichtet werden. [12] Erkrankungen bei Patienten, bei denen die ersten Symptome außerhalb der Neugeborenenphase („*early onset*“) auftreten, werden als spätmanifeste („*late onset*“) Harnstoffzyklusstörungen bezeichnet [32].

„*Early-Onset*“-Form

Eine akute neonatale Stoffwechselentgleisung (≤ 28 Tage Lebensalter; „frühmanifest“ („*early onset*“ oder „*neonatal onset*“)) tritt bereits in der ersten Lebenswoche nach Beginn der Ernährung auf (da das Ammoniak nur vermindert oder überhaupt nicht abgebaut wird) und manifestiert sich häufig unter dem klinischen Bild einer systemischen Intoxikation. Diese kann Symptome wie bei einem Multiorganversagen oder einer schweren Enzephalopathie zeigen, z. B. mit zerebralen Anfällen und hyperammonämischem Koma [2]. Diese Verlaufsform umfasst je nach Studie ca. 30 bis 50 % der diagnostizierten Patienten (Tabelle 3-3) [25, 33] und ist durch einen vollständigen Enzymdefekt gekennzeichnet.

Tabelle 3-3: Häufigkeit neonataler Krisen (Synopsis internationaler Studien) [34, 35]

	[34]		[36]		[25]		[37]	
	EU		Frankreich		USA		Japan	
	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise	Alle Patienten mit einer Krise	Patienten mit einer neonatalen Krise
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
NAGS	4	3 (75)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
CPS-1	14	11 (79)	14	13 (93)	36	10 (28)	22	19 (86)
OTC (gesamt)	110	23 (21)	150	68 (45)	142	35 (25)	108	28 (26)
OTC (m)	57	19 (33)	112	66 (59)	69	32 (46)	51	21 (41)
OTC (w)	53	4 (8)	38	2 (5)	73	3 (4)	57	7 (12)
ASS	41	33 (80)	33	26 (79)	70	26 (37)	28	21 (75)
ASL	23	18 (78)	20	14 (70)	7	5 (71)	9	8 (89)
ARG1	4	1 (25)	0	n. b.	2	1 (50)	1	1 (100)
HHH	5	2 (40)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Gesamt	201	91 (45)	217	121 (56)	257	77 (30)	168	77 (46)

Legende: n. b. = nicht berechenbar.

Die betroffenen Kinder entwickeln typischerweise 24 bis 72 Stunden nach der Geburt ein klinisches Bild, das durch Nahrungsverweigerung, Lethargie, Apathie, Atmungsstörungen, zerebrale Krampfanfälle, rezidivierendes Erbrechen, Trinkschwäche sowie Veränderungen des Muskeltonus gekennzeichnet ist und rasch in einer progredienten hyperammonämischen Enzephalopathie resultiert [2, 24]. Viele Patienten leiden auch an zerebralen Lähmungen, Epilepsie sowie neurodegenerativen Veränderungen [27].

Unbehandelt führt ein Fortschreiten der Erkrankung zu Tremor, Krampfanfällen, Koma, ansteigendem intrakraniellm Druck und/oder zum Tod [11]. So beträgt die Gesamtsterblichkeit in der Patientengruppe mit frühem Krankheitsbeginn bis zu 50 % [27]. Auch kann es zu einer erhöhten Kindersterblichkeit, insbesondere bei männlichen Nachkommen, kommen, welche hemizygot für den X-chromosomal vererbten OTC-Mangel sind [15, 38, 39]. Die Hälfte der Jungen – aber nur 7 % der Mädchen – zeigt eine klinische Manifestation innerhalb der ersten 28 Tage, wobei nur 50 % überleben. Am Ende des ersten Lebensjahres zeigt knapp ein Viertel (23 %) der Jungen eine normale Entwicklung, wohingegen 60 % retardiert und 17 % gemäß einer meta-analytischen Auswertung verstorben waren [40]. Bei heterozygoten Mädchen ist der Verlauf deutlich milder, da diese das Säuglingsalter in der Regel komplikationsfrei überstehen und erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter durch Kopfschmerzen, Konzentrationsdefizite, epileptische sowie psychiatrische Symptome auffällig

werden [41]. Detaillierte Daten hierzu finden sich in der Literatur jedoch nicht. Etwa 80 % der neonatalen Patienten leiden an schwerwiegenden Symptomen, einschließlich differierender (teils erheblicher) mentaler Schädigungen [42]. Bis zu 55 % weisen schwache kognitive Fähigkeiten auf [30].

Hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigungen muss zwischen den Effekten eines Ammoniak-Höchstwertes im Rahmen einer hyperammonämischen Krise und einer chronischen Erhöhung der Ammoniakplasmakonzentration im Rahmen der Langzeittherapie unterschieden werden. Die aus neonatalen Hyperammonämien resultierenden kognitiven Beeinträchtigungen sind in der Literatur umfassend beschrieben worden [43-45]. 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 [46].

Eine normale Intelligenzentwicklung ist – in Abhängigkeit von der jeweiligen Dauer eines hyperammonämischen Komas – jedoch durchaus möglich [45-48]. Auch Funktionsbeeinträchtigungen, welche am zentralen Nervensystem durch erhöhte Ammoniakkonzentrationen entstehen können, sind häufig reversibel, wenn diese einen Grenzwert von 200–400 mg/dl nicht überschreiten [14]. Ebenso kann es durch konstant erhöhte Ammoniakspiegel (chronische Hyperammonämie) auch langfristig zu Lernschwierigkeiten sowie intellektuellen Defiziten der Betroffenen kommen [16, 49]. Daraus ergibt sich ein erhöhter Unterstützungsbedarf zur Optimierung des intellektuellen Outcomes dieser Patienten [18].

Bei Kindern mit einem vollständigen UCD-Enzymdefekt (mit Ausnahme des Arginase-1-Mangels) manifestiert sich die Krankheit häufig bereits im Neugeborenenalter in Form eines hyperammonämischen Komats. 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 % [50]. 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 [45, 46]. Diese schlechte Prognose veranlasste sogar einige Stoffwechselfachleute dazu, eine Empfehlung abzugeben, die Krankheit bei einer frühen Manifestation nicht zu behandeln [51]. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Sterblichkeitsrate aufgrund eines neonatalen hyperammonämischen Komats niedriger als angenommen ist und dass die kognitiven Outcomes – obwohl immer noch beunruhigend – sich verbessern [42].

Bei erkrankten Kindern war das kognitive Outcome ebenfalls zwischen früh- und spätmanifesten Erkrankungen unterschiedlich, wobei sich zeigte, dass eine frühe Manifestation mit schwerwiegenderen Defiziten einherging. Auch gab es Unterschiede zwischen den einzelnen Enzymdefekten, wobei ASS-Patienten besonders häufig von schweren Defiziten betroffen waren. In der Altersgruppe von 3 bis 16 Jahren hatten 50 % der frühmanifesten Gruppe einen *Full Scale IQ* (FSIQ) im Bereich der geistigen Behinderung. Im Gegensatz dazu waren nur 25 % in der spätmanifesten Gruppe von einer geistigen Behinderung betroffen, wovon jedoch nur 4 % eine schwere Ausprägungsform aufwiesen (vgl. Abbildung 2) [52].

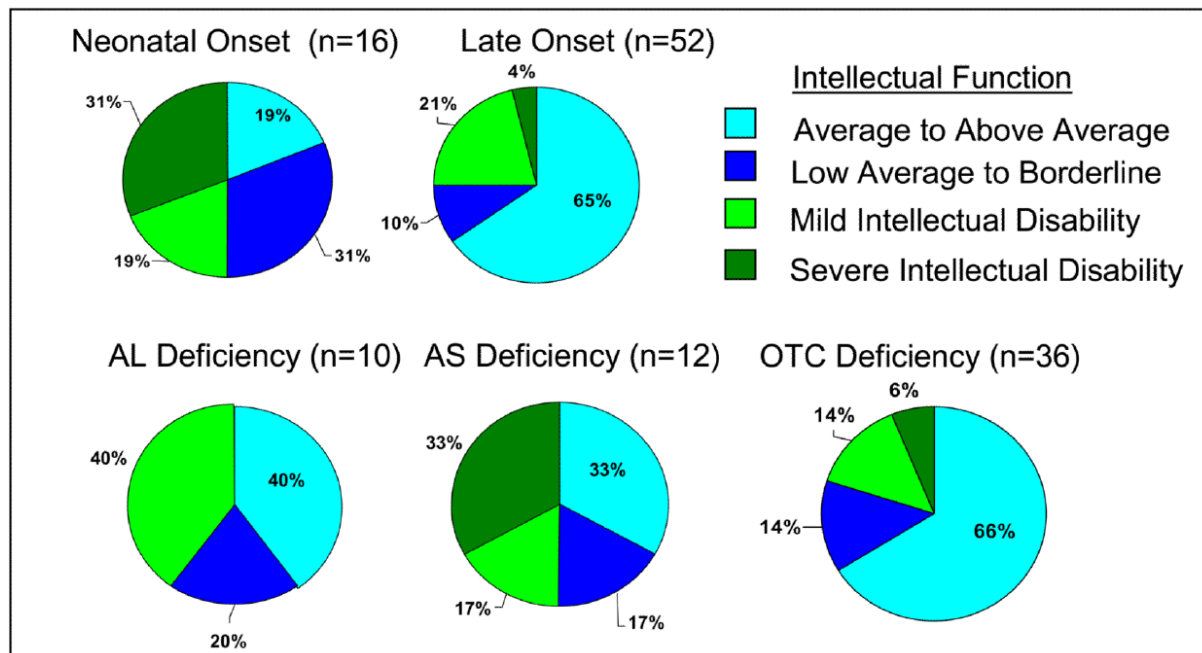


Abbildung 2: Kognitive Fähigkeiten bei Kindern von 3–16 Jahren (Vergleich von früh- und spätmanifesten Formen, sowie nach ausgewählten Enzymdefekten) [52]

„Late-Onset“-Form

Im Gegensatz zur neonatalen Entstehungsform („frühmanifest“) manifestiert sich bei etwa 40 % der diagnostizierten Patienten die Erkrankung erst zu einem späteren Zeitpunkt zwischen dem Säuglings- und dem Erwachsenenalter („spätmanifest“ („late onset“); > 28 Tage Lebensalter), häufig jedoch während des ersten Lebensjahres [15, 33]. Jedoch werden auch Fälle berichtet, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftrat [53]. Insbesondere bei Frauen mit OTC-Mangel treten die Symptome meistens erst in späterem Alter auf. Auslöser sind insbesondere postpartaler Stress, parenterale Ernährung mit hoher Proteinzufuhr, gastrointestinale Blutungen, Verabreichung von Valproinsäure, Infektionen, sowie postoperativer Stress [54]. Diese Patienten verfügen noch über eine Restenzymaktivität. Das klinische Bild ist durch eine zeitweise bzw. chronische Hyperammonämie gekennzeichnet, bei der sowohl akute als auch chronische Symptome unter besonderer Beeinträchtigung des gastrointestinalen als auch des neurologischen Systems (inklusive Verhaltensstörungen und psychischer Erkrankungen) auftreten können [18, 39].

Hinsichtlich der Erkrankungsschwere bleibt festzuhalten, dass bei den spätmanifesten Formen der Verlauf oftmals weniger schwerwiegend ist, jedoch nachhaltig Defizite in den neurologischen, kognitiven und motorischen Fähigkeiten bestehen. Nach einer Stoffwechselentgleisung kann der Verlauf aber ebenso dramatisch wie bei den schweren frühmanifesten Formen sein [10].

Mehr als 30 % der Patienten, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftritt, leiden an einer geistigen Behinderung [42], wobei die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende kognitive Beeinträchtigungen nur mit 4 % angegeben wird [27].

Bei Patienten mit einem partiellen Enzymdefekt kann sich eine Hyperammonämie in jedem Lebensalter manifestieren und ist mit einem signifikanten Risiko für Entwicklungsstörungen assoziiert. Auch asymptomatische heterozygote OTC-Patienten, die größte Gruppe an Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, weisen Defizite in den exekutiven Funktionen sowie ein erhöhtes Risiko für Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite auf. Diese Patientengruppe eignet sich am besten, um die langfristigen Auswirkungen eines moderat erhöhten Ammoniakspiegels ohne sekundäre schwerwiegende Ereignisse zu untersuchen, da dort trotz einer breiten Symptomatik die neurologischen Funktionen per se intakt sind [49, 55].

Seminara et al. berichten neurologische Entwicklungsstörungen in Form von verzögerter Entwicklung und Lernschwierigkeiten bei 47 % bzw. 38 % der Patienten. Vergleicht man dabei erwachsene Patienten, bei denen sich die Erkrankung entweder früh oder spät manifestiert hat, so werden ebenfalls deutliche Unterschiede erkennbar. In der Gruppe der Patienten mit neonatalem Onset lag der durchschnittliche Intelligenzquotient (IQ) im Bereich einer leichten intellektuellen Behinderung (*WASI Full Scale IQ* (FSIQ) = 57 ± 11). Im Gegensatz dazu lag der Mittelwert des IQ in der Gruppe der spätmanifesten Patienten in einem durchschnittlichen Bereich (FSIQ = 94 ± 21). Erwachsene mit einer fehlenden Historie an hyperammonämischen Episoden (definiert als ein Ammoniakspiegel $> 100 \mu\text{mol/l}$ und behandlungsrelevanten klinischen Symptomen) zeigten insgesamt intellektuelle Fähigkeiten im durchschnittlichen Bereich (FSIQ = 100 ± 18), wohingegen diejenigen mit einer Historie von mindestens einer hyperammonämischen Episode einen grenzwertigen IQ (FSIQ = 78 ± 22) aufwiesen [52].

Die Mortalität bei einem Auftreten im Erwachsenenalter beträgt etwa 28 % [36]. Patienten mit einem partiellen Enzymdefekt (10 bis 30 % der normalen Aktivität des defekten Enzyms [45]) können in jedem Lebensalter eine hyperammonämische Krise erleiden, die mit einer Sterblichkeitsrate von etwa 10 % sowie einem signifikanten Risiko einer anschließenden Entwicklungsstörung einhergeht [44].

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

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

Tabelle 3-4: Synoptische Darstellung der organspezifischen Manifestation von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen [35]

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardiovaskuläres System	Verdauungssyst em
NAGS	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • Ataxie • Dystonie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensstörung • Konfusion 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • Erbrechen und Ernährungsprobleme • freiwillige proteinarme Diät
CPS1	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • Migräne-ähnliche Kopfschmerzen • Ataxie • undeutliche Sprache • metabolischer Schlaganfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung • Lernschwierigkeiten • Hyperaktivität • Aggressivität • Stimmungsschwankungen 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominalschmerzen • Erbrechen • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät

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

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardiovaskuläres System	Verdauungssyst em
OTC (m)	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild • Koma • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie • Ataxie • Dysarthrie • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • geistige und entwicklungsbezogene Retardierung • Reizbarkeit • Verhaltensauffälligkeiten (selbstverletzendes Verhalten, Rastlosigkeit, Hyperaktivität) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesichtsfeldausfall und verschwommene Sehkraft • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen • Hepatomegalie • akutes Leberversagen oder chronische Leberfunktionsstörung
OTC (w)	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargie • Reizbarkeit • subkortikale Läsionen • Ataxie • akute Hemiparese • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalo- 	–	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Entwicklung • nonverbale Lernschwäche • Verhaltensauffälligkeiten • Schwangerschaftsbedingte Verwirrung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • Proteinabneigung • Erbrechen • akutes Leberversagen oder chronische Leberfunktionsstörung

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

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardiovaskuläres System	Verdauungssyst em
	pathie <ul style="list-style-type: none"> • feinmotorische Defizite • erworbene Mikrozephalie 					
ASS	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild, Koma und Krampfanfall bei Neugeborenen • erworbene Mikrozephalie 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	–	<ul style="list-style-type: none"> • freiwillige proteinarme Diät • Abdominalschmerzen • Erbrechen • Anorexie
ASL	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis-ähnliches Erscheinungsbild • EEG-Auffälligkeiten • Krampfanfall • Valproat-induzierte, hyperammonämische, spätmanifeste Enzephalopathie • (intermittierende) zerebellare Ataxie • Extrapyrami- 	–	<ul style="list-style-type: none"> • mentale Retardierung • Lernschwierigkeiten • Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom • Hyperaktivitätsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Seh- und Hördefizite 	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • anormale Leberfunktion • Fettlebererkrankung • Leberfibrose

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

Subtyp	Nervensystem	Bewegungs- apparat	Kognitive Fähigkeiten und Verhalten	Seh- und Hörfähigkeit	Kardiovaskuläres System	Verdauungssyst em
	dales Syndrom <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie • erworbene Mikrozephalie 					
ARG1	<ul style="list-style-type: none"> • hauptsächlich fortgeschrittene neurologische Störungen • spastische Paraparese • Ataxie, Chorea, Tremor • Krampfanfall • zerebrale Atrophie • erworbene Mikrozephalie 	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenk- kontraktur 	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensauffälligkeiten • mentale Retardierung 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeihstörung • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen und Essprobleme
HHH-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Ataxie • motorische Defizite • kortikale Atrophie • spastische Paraparese 	–	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Entwicklung • mentale Retardierung • Lernschwierigkeiten 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> • freiwillige proteinarme Diät • Erbrechen • Leberfunktionsstörung • Blutgerinnungsstörung

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

Tabelle 3-5: Symptomatik bei UCD-Subtypen [34]

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

Legende: FM = frühmanifest; SM = spätmanifest.

Behandlungsverlauf

Bei frühzeitiger Erkennung und konsequenter Behandlung können der Krankheitsverlauf, die Überlebensdauer sowie die Wahrscheinlichkeit einer normalen Entwicklung positiv beeinflusst werden [11, 56]. Bei Auftreten einer akuten Hyperammonämie ist – neben hochkalorischer Ernährung sowie einer Unterbrechung der Proteinzufuhr – die unverzügliche Senkung des Ammoniakspiegels unter intensivmedizinischen Bedingungen mittels verschiedener Wirkstoffe zur Ammoniakentgiftung, wie z. B. Natriumphenylbutyrat oder Natriumbenzoat (Ammonul®), unabdingbar, um lebensbedrohliche Zustände zu vermeiden. Ergänzend zur Arzneimitteltherapie kann in der intensivmedizinischen Behandlung der Hyperammonämie auch eine Hämofiltration (Ammoniakkonzentration 250 bis 500 µmol/l) bzw. Hämodialyse (Ammoniakkonzentration > 400 bis 500 µmol/l oder Dauer > 24 Stunden) erforderlich werden [10, 54]. Eine Prognose zum Krankheitsverlauf ist insbesondere abhängig von der Schwere, der Dauer und der Häufigkeit einer hyperammonämischen Krise, obgleich signifikante kognitive Beeinträchtigungen auch bereits nach einer einzelnen Episode der metabolischen Dekompensation auftreten können [12, 46]. Der Höchstwert einzelner Ammoniaklevel ist dabei ein weniger geeigneter Prädiktor hinsichtlich des Outcomes als die Dauer und Häufigkeiten der Krisen [27].

Die (ambulante) Routineversorgung findet fast ausnahmslos in Stoffwechsellaboren bzw. Kinderkliniken (stationär bzw. ambulant) statt, da eine komplexe Differentialdiagnostik erforderlich ist. Aktuell existieren in Deutschland knapp 30 dieser Stoffwechsellabore, die größtenteils an den Universitätskliniken angesiedelt sind [57]. Die Patienten werden mit der ersten Entgleisung stationär aufgenommen und dort entsprechend der Therapieoptionen in den Leitlinien entgiftet [23].

Erfolgt die Notfalltherapie in einer erstversorgenden Klinik, so sollte bei einer vermuteten Stoffwechsellaborentgleisung umgehend, bereits vor Sicherung der Verdachtsdiagnose, frühzeitig Kontakt zum nächstgelegenen Stoffwechsellabor aufgenommen werden, da die metabolische Diagnostik durch ein spezialisiertes Stoffwechsellabor erfolgen sollte. Nur durch den zeitnahen Beginn einer abgestuften Notfalltherapie können schwere metabolische Entgleisungen verhindert werden [58].

Entsprechend der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes werden pro Jahr durchschnittlich etwa 200 stationäre Krankenhausfälle aufgrund einer Harnstoffzyklusstörung (ICD-10-Code E72.2) behandelt (Abbildung 3) [59].

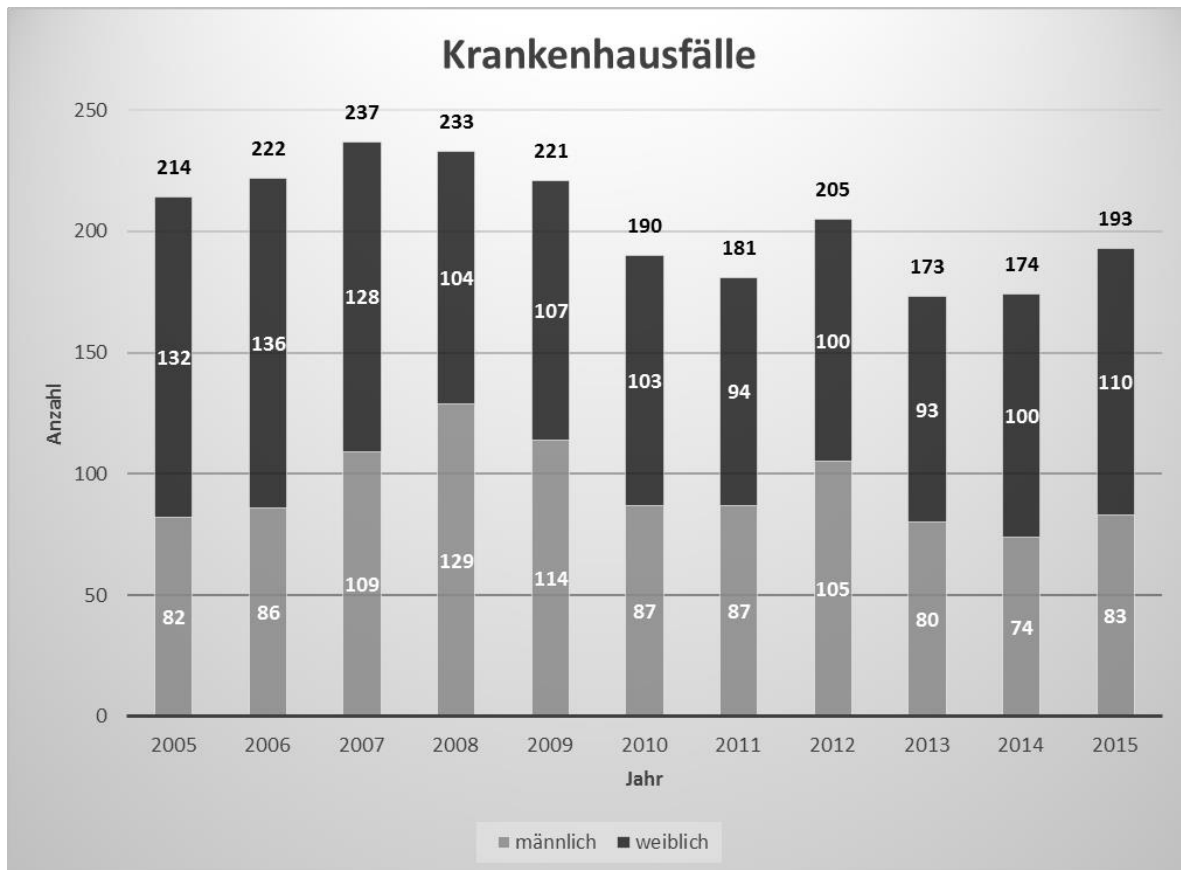


Abbildung 3: Anzahl der Hospitalisierungen (nach Geschlecht) in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusstörungen [59]

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

Grundsätzlich besteht die Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (in einer häufig kombinierten Therapie) aus drei verschiedenen Ansätzen [51, 60]:

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

Neben medikamentösen Therapien zur Ammoniakentgiftung und diätischen Therapien kann auch eine Lebertransplantation, als einzige bisher existierende kurative Behandlung (mit Ausnahme des N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangels und des HHH-Syndroms), erforderlich werden [23, 32, 41, 61]. Transplantationen zeigen bei den Transplantationsempfängern eine kumulative

5-Jahres-Überlebensrate von 90 % sowie eine zufriedenstellende Lebensqualität [62]. Lebertransplantationen können zu einer schnellen Normalisierung der metabolischen Situation führen und erlauben es dem Patienten, sowohl die medikamentöse Therapie als auch die Proteindiät abzusetzen. Da Lebertransplantationen jedoch mit einer Reihe an Limitationen, unter anderem einer erhöhten Morbidität und Mortalität, behaftet sind, können diese nicht bei allen Patienten durchgeführt werden [17].

Darüber hinaus wird auch an neuen Therapieverfahren im Bereich somatischer Zelltherapeutika mittels humaner heterologer Leberzellen geforscht. Dabei werden lebende Zellen aus der Leber eines gesunden Spenders behandelt und anschließend zur langfristigen Lagerung eingefroren. Die Zellen werden mittels langsamer Injektion direkt in die Pfortader des Empfängers injiziert. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches die temporäre Kontrolle der UCD-Patienten unterstützt, bis diese eine heilende Lebertransplantation erhalten. Einem entsprechenden Präparat hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelbehörde jedoch in 2015 keine Zulassungsempfehlung ausgesprochen, da die Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus nicht ausreichend gezeigt werden konnte [63].

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Überblick

Harnstoffzyklusstörungen sind angeborene Störungen des Harnstoffmetabolismus mit gravierenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten [23]. Akute Symptome durch teilweise drastisch erhöhte Ammoniakspiegel, respektive Hyperammonämien, sind u. a. Übelkeit/Erbrechen, Multiorganversagen, Kreislaufversagen, Delir, Koma und Tod [23]. Chronische Folgen pathologisch erhöhter Ammoniakspiegel sind Enzephalopathien mit konsekutiven psychiatrischen Symptomen und Entwicklungsstörungen [23]. Die Schwere der Symptome und die Prognose der betroffenen Patienten hängt wesentlich von der Dauer und Schwere der Hyperammonämie ab [23].

Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier sind pädiatrische Patienten von der Geburt bis zum Ende des 2. Lebensmonats. Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs bezieht sich auf diese Zielpopulation.

Kinder, bei denen Harnstoffzyklusstörungen bereits in den ersten 2 Lebensmonaten symptomatisch werden, sind besonders schwer von dieser Erkrankung betroffen [23]. Circa 50 % der betroffenen Patienten zeigen schwerwiegende Symptome bereits in den ersten Lebenstagen [23]. Fällt ein Enzym vollständig aus, erleiden die Neugeborenen meist in den ersten Tagen nach der Geburt ein hyperammonämisches Koma [23]. Trotz umgehender intensivmedizinischer Behandlung beträgt die Mortalität dieser Kinder bis zu 90 % [23]. Die Überlebenden leiden an schweren Entwicklungsstörungen [23]. Bei anderen pädiatrischen Patienten, die bis zum 2. Lebensmonat symptomatisch werden, sind die Leitsymptome Fieber, Atemnotsyndrom und Hyperventilation; auch Krampfanfälle sind häufig [23]. Bei allen Patienten besteht das Risiko schwerer Entwicklungsstörungen und wiederholter hyperammonämischer Krisen, die zum Tod führen können.

Das Ziel der Behandlung der betroffenen Kinder ist die Vorbeugung und Therapie der Hyperammonämie und ihrer kurz- und langfristigen Folgen [23]. Therapeutische Maßnahmen umfassen Früherkennung (Screening), Anpassung der Diät, medikamentöse Therapien, Hämodialyse und Leberzelltransplantation [23]. Bei der Therapie ist deutlich zwischen der Dauertherapie und der Notfalltherapie zu unterscheiden [6].

Die Dauertherapie von Harnstoffzyklusstörungen betrifft zunächst diätetische Maßnahmen [23]. Diese umfassen vor allem eine Restriktion der Eiweißzufuhr und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, wie Citrullin oder Arginin [23]. Wenn eine alleinige diätetische

Therapie nicht mehr ausreichend ist, stehen für die betroffenen Kinder bis zum 2. Lebensmonat bisher nur Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] oder Pheburane[®]) und Carglumsäure (Carbaglu[®]) als zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung.

Die Notfalltherapie einer hyperammonämischen Krise erfordert neben den zuvor beschriebenen Maßnahmen eine intensivmedizinische Komplexbehandlung, um die Vitalfunktionen der betroffenen Kinder kontinuierlich zu überwachen und aufrecht zu erhalten. Die Anwendung einer Hämodialyse kann in diesem Rahmen notwendig sein [23].

Therapeutischer Bedarf

Kinder, die an einer Harnstoffzyklusstörung leiden, benötigen zur Dauertherapie eine zugelassene, wirksame und sichere medikamentöse Therapie, die zuverlässig den Ammoniakspiegel im Blut senkt.

Die bisher bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten eingesetzten zugelassenen Fertigarzneimittel enthalten meist den Wirkstoff Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] oder Pheburane[®]) [64, 65]. Sowohl Ammonaps[®] als auch Pheburane[®] liegen als Granulat vor [64, 65], sodass die orale Einnahme prinzipiell auch für Kinder bis zum 2. Lebensmonat möglich ist. Nur Ammonaps[®] kann zusätzlich auch über eine Gastrostomie- oder Nasogastralsonde intragastral appliziert werden.

Die Nachteile von Natriumphenylbutyrat bei Kindern von der Geburt bis zum 2. Lebensmonat sind nachfolgend zusammengefasst:

- Aufgrund der kurzen Wirkdauer muss Natriumphenylbutyrat zu jeder Mahlzeit eingenommen werden, d. h. 4- bis 6-mal täglich. Für Kinder bis zum 2. Lebensmonat ist nachteilig, dass Pheburane[®] nicht über eine Sonde appliziert werden kann.
- Für die Applikation *via* Sonde (Gastrostomie- oder Nasogastralsonde), welche bei nahezu allen Kindern unter 12 Jahren notwendig ist, muss Natriumphenylbutyrat zur Vermeidung von Medikationsfehlern aufwendig verkapselt werden
- Natriumphenylbutyrat hat einen bitteren, abstoßenden Geschmack und dadurch nachweislich einen emetischen Effekt. Darüber hinaus sind die Dragees sehr groß und können von Kleinkindern kaum geschluckt werden. Pheburane[®] bietet zwar eine gewisse Verbesserung (durch einen Zuckerüberzug) falls die Einnahme sehr schnell und mit sehr viel Flüssigkeit erfolgen kann. Diese Voraussetzung ist bei Neugeborenen jedoch nicht erfüllt. Pheburane[®] ist zudem nicht für die Verabreichung per Sonde zugelassen.
- In Anbetracht der erforderlichen hohen Dosen an Natriumphenylbutyrat geht die Anwendung mit einer erheblichen Volumen- und Natriumbelastung einher. Mögliche bedrohliche Folgen sind Hybernatriämie, Hypervolämie, Hypokaliämie sowie relevante Störungen des Säure-Basen-Haushalts.

- Natriumphenylbutyrat führt zu einem sehr unangenehmen Körpergeruch (Odor), der eine starke emotionale Belastung für die Betroffenen und deren Umfeld bedeuten kann.
- Insgesamt verstärkt die Anwendung von Natriumphenylbutyrat Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion [66]. Dies erfordert weitere Therapien (Antiemetika), erschwert die Abschätzung der tatsächlich aufgenommenen Menge des Wirkstoffs und verstärkt das Risiko für katabole Zustände.

In Anbetracht der Einschränkungen der bisherigen medikamentösen Optionen besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach alternativen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die

- zuverlässig niedrige Ammoniakspiegel gewährleisten,
- aufgrund einer längeren Wirkdauer seltener appliziert werden müssen,
- eine Applikation via Nasogastral- oder Gastrostomiesonde unnötig machen sowie
- einen besseren Geschmack aufweisen, und somit eine zusätzliche Verkapslung vermeiden und
- nicht mit einem unangenehmen Körpergeruch einhergehen
- Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion nicht verstärken
- und die betroffenen Patienten nicht mit Natrium und Volumen belasten.

Glycerolphanylbutyrat (RAVICTI) bedient diesen therapeutischen Bedarf.

Glycerolphanylbutyrat ist eine klare, farblose bis blassgelbe, geschmacksneutrale und natriumfreie Flüssigkeit, die sowohl oral als auch über medizinische Nasogastral- oder Gastrostomiesonden verabreicht werden kann [67].

Glycerolphanylbutyrat wird nach der Aufnahme, im Gegensatz zu Natriumphenylbutyrat nicht im Magen, sondern erst im Dünndarm freigesetzt und in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Auf diese Weise wird der aktive Metabolit, die 4-Phenylbutyrsäure, langsamer und kontinuierlicher absorbiert [32, 67] und es resultiert eine gleichmäßigere Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselendpunkte über den gesamten Tagesverlauf. Als Ergebnis zeigt sich bei den betroffenen UCD-Patienten eine bessere/stabilere Kontrolle der Ammoniak-Blutwerte über den Tag und eine Verringerung der hyperammonämischen Ereignisse [26].

Zusätzliche Vorteile von Glycerolphanylbutyrat betreffen die Natriumbelastung, gastrointestinale Nebenwirkungen und den Körpergeruch. Da Glycerolphanylbutyrat natriumfrei ist, wird die erhebliche Natrium- und Volumenbelastung durch die Medikation vermieden und es besteht nicht die Gefahr von Hybernatriämie, Hypervolämie, Hypokaliämie oder einer Störung des Säure-Basen-Haushalts. Möglichen Komplikationen kann vorgebeugt

werden. Ebenso beugte Glycerolphenylbutyrat dem Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Essens-Aversion vor [7, 32, 68] und es tritt kein unangenehmer Körpergeruch auf.

Das *Committee for Orphan Medicinal Products* der *European Medicines Agency* (COMP) bestätigt den signifikanten Nutzen von Glycerolphenylbutyrat. Patienten, die mit Glycerolphenylbutyrat behandelt werden, haben sehr viel seltener hyperammonämische Krisen als Patienten, die andere medikamentöse Therapien erhalten. Darüber hinaus führt das COMP aus, dass die orale Darreichungsform als Flüssigkeit einen besonderen Nutzen für Kinder hat [9].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat für Kinder von der Geburt bis zum 2. Lebensmonat einen wichtigen therapeutischen Fortschritt darstellt. Glycerolphenylbutyrat gewährleistet von der Geburt an eine bessere Kontrolle des Ammoniaklevels. Auf diese Weise verhindert Glycerolphenylbutyrat das Fortschreiten der Erkrankung, das Auftreten von hyperammonämischen Krisen und erhöht, auch durch die Vermeidung der Notwendigkeit der Anlage von Nasogastral- oder Gastrostomiesonden, die Lebensqualität der betroffenen Kinder.

Der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten wird auf Basis der verfügbaren Datenbasis in Modul 4 des Dossiers dargestellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen internationalen Quellen zur Verfügung. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede sowie der Erhebungsdauer und des Erhebungszeitpunkts einer großen Variation, was insbesondere auch auf eine fehlende systematische Erfassung der Daten zurückzuführen ist. Vor diesem Hintergrund ist festzuhalten, dass epidemiologische Daten zu Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland kaum oder nur ansatzweise vorhanden sind bzw. ein extrem heterogenes Bild liefern. Bislang liegen zuverlässige Angaben zur Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen für Deutschland kaum vor [57]. Als eine der wenigen deutschen Studien ermittelten Sander et al. auf Basis eines Neugeborenen Screenings im Rahmen einer 40-Monatsstudie, in welcher 610.000 neonatale Blutproben untersucht wurden, eine Inzidenz für eine Citrullinämie von 1:152.500 [69].

Inzidenz

Basierend auf den veröffentlichten historischen US-amerikanischen Daten (kumulative Inzidenz 1:8.000 bis 1:8.200 Neugeborene) wären pro Jahr etwa 83–89 neu diagnostizierte Patienten in Deutschland zu erwarten [38, 70]. Eine aktuelle Pilotstudie zur Erfassung der klinischen Erstmanifestation von Harnstoffzyklusstörungen zeigt jedoch, dass die Meldedaten für neu diagnostizierte Patienten deutlich unter diesem Erwartungswert liegen (ca. neun diagnostizierte Fälle pro Halbjahr in Deutschland). Auch wenn methodische Gründe (z. B. eine geringe Studienbeteiligung) in Betracht zu ziehen sind, so kann doch von einer tatsächlich niedrigeren Inzidenz ausgegangen werden. [71]

Insgesamt finden sich in der Literatur Angaben zum Auftreten von Harnstoffzyklusstörungen in einer Spanne von 1:8.000 bis 1:53.717 Geburten [38, 70, 72-75]. Außerdem wird in der Literatur übereinstimmend davon ausgegangen (Tabelle 3-6), dass inkomplette Enzymdefekte signifikant häufiger auftreten [27].

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

Kennzahl	Wert	Land	Literaturquelle
Prävalenz			
Citrullinämie Typ 1	2,4 : 100.000	Europa	[76]
Inzidenz			
Gesamt	1 : 8.000	USA	[38]
	1 : 8.200	USA	[70]
	1 : 30.000	USA	[16]
	1 : 35.000	USA	[74]
	1 : 39.000	Finnland	[77]
	1 : 41.506	Italien	[73]
	1 : 44.000	USA	[75]
	1 : 45.000	Global	[21]
	1 : 46.000	Japan	[78]
	1 : 53.717	Kanada	[72]
NAGS-Mangel	< 1 : 2.000.000	USA	[74]
CPS1-Mangel	1 : 539.000	Finnland	[77]
	1 : 1.300.000	USA	[74]
NAGS/CPS1 (kombiniert)	1 : 975.000	USA	[51]
OTC-Mangel	1 : 14.000	USA	[70]
	1 : 56.500	USA	[74]
	1 : 62.000	Finnland	[77]
	1 : 63.000	USA	[51]

Kennzahl	Wert	Land	Literaturquelle
	1,77 : 100.000	Global	[76]
	1,4 : 100.000	Europa	[76]
ASS-Mangel	1 : 54.441	Deutschland	[79]
	1 : 50.800	Deutschland	[69] (inkl. mildem Verlauf)
	1 : 152.500	Deutschland	[69]
	1 : 250.000	USA	[31]
	1 : 1.616.000	Finnland	[77]
ASL-Mangel	1 : 70.000	USA	[80]
	1 : 144.000	Finnland	[77]
	1 : 218.750	USA	[74]
ASL/ASS (kombiniert)	1 : 117.000	USA	[51]
ARG-Mangel	1 : 950.000	USA	[74]
	< 1 : 1.000.000	USA	[51]
Citrullinämie Typ 2	< 1 : 2.000.000	USA	[74]
HHH-Syndrom	< 1 : 2.000.000	USA	[74]

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

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

Inzidenz	Land	Zeitraum	Anzahl Patienten	Patientenselektion / Datengrundlage	Limitationen der Studie	Literaturquelle
1 : 8.000	USA	1974–1994	545 UCD-Patienten	Patienten des <i>Johns Hopkins Hospital</i> , USA	Berechnung der Inzidenz auf Basis eines vereinfachten Modells (ausgehend von Arginin-Inzidenzen)	[38]
1 : 8.200	USA	1974–1994	545 UCD-Patienten	Patienten des <i>Johns Hopkins Hospital</i> , USA	Berechnung der Inzidenz auf Basis eines vereinfachten Modells (ausgehend von Arginin-Inzidenzen)	[70]
1 : 30.000	USA	nicht berichtet	UCD-Patienten	nicht berichtet	keine Berechnung hinterlegt	[16]
1 : 35.000	USA	2001–2012	6.077.736 Geburten in ausgewählten US-Bundesstaaten (Texas, New York, Michigan, Kalifornien, Massachusetts, Wisconsin)	veröffentlichte Daten des jährlichen Neugeborenen-screenings	Sensitivität des Neugeborenen-screenings für einzelne UCD-Subtypen (ASS, ASL), keine Erfassung einzelner UCD-Segmente in Verlaufsstudien oder durch die <i>National Urea Cycle Disorders Foundation</i>	[74]
1 : 39.000	FIN	Januar 1968–März 2007 (ASL), Januar 1981–März 2007 (andere UCD-Subtypen, Gesamtinzidenz)	55 UCD-Patienten / Geburtenzahlen in Finnland (nicht berichtet)	Patientenakten und Informationserhebung bei behandelnden Ärzten	Underreporting von UCD-Fällen, (historische) genetische Isolation führt zu verändertem Auftreten einzelner Subtypen	[77]
1 : 41.506	I	1985–1997 (Patienten zwischen 0–17 Jahren in 23 italienischen pädiatrischen Behandlungszentren)	1.935 Patienten mit angeborenen metabolischen Erkrankungen	Studie mit Fragebogen-basierter Datenerhebung	nur postnatale Diagnosen	[73]
1 : 44.000	USA	1974–2003	56 UCD-Patienten in New South Wales	diagnostizierte Patienten (nicht näher erläutert)	keine ausführliche Berechnung hinterlegt	[75]
1 : 45.000	Global	Literaturreview	Literaturreview	Literaturreview	nur Schätzung auf Basis bestehender Publikationen [72, 75, 78]	[21]

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

Inzidenz	Land	Zeitraum	Anzahl Patienten	Patientenselektion / Datengrundlage	Limitationen der Studie	Literatur- quelle
1 : 46.000	Japan	1978–1988	Patienten aus 331 Behandlungs- einrichtungen (inkl. Pädiatrie, Neurologie und Psychiatrie)	Retrospektive Fragebogen- basierte Datenerhebung	retrospektive Studie, unvollständige Fragebögen, Unterschiede zwischen den einzelnen Präfekturen erkennbar	[78]
1 : 53.717	CA	1979–1996	966.901 Geburten	Aktendokumentation des <i>Biochemical Diseases Laboratory, Children's Hospital, Vancouver</i>	Underreporting (falls Manifestation nach der Neugeborenenperiode), keine Erfassung von Erwachsenen	[72]

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

Auch wenn die publizierten Inzidenzschätzungen stark variieren, so wird in allen Studien erkennbar, dass es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um sehr seltene Erkrankungen handelt. Somit kann bei den Neuerkrankungen je nach Schwankung in den Geburtenzahlen (auf Basis der Angaben des Deutschen Statistischen Bundesamtes) und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen vorgestellten Inzidenzraten (1:35.000–1:53.717) von einer Spanne von etwa 12 bis 21 Fällen pro Jahr in Deutschland ausgegangen werden (Tabelle 3-8) [81]. Dies zeigte sich ebenso anhand der Ergebnisse einer kürzlich publizierten Beobachtungsstudie von neudiagnostizierten Patienten (unter 16 Jahren) mit Harnstoffzyklusstörung in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Der betrachtete Zeitraum betrug 3 Jahre (Juli 2012 bis Juni 2015). Zur Erhebung in Deutschland wurden zum einen monatliche Anfragen an alle pädiatrischen Abteilungen sowie quartalsweise an das spezialisierte metabolische Labor der Universität Heidelberg versandt. Insgesamt wurden im Zeitraum von drei Jahren 39 neudiagnostizierte Patienten unter 16 Jahren identifiziert. Bezieht man ebenso die Patienten mit ein, deren Alter bei Diagnose über 16 Jahren lag oder deren Symptome vor dem Start der Studie begonnen haben, so lag die Zahl in Deutschland bei insgesamt 58 Neudiagnosen [71].

Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen

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

Quellen: ¹[74]; ²[77]; ³[73]; ⁴[78]; ⁵[72]

Um im Folgenden den deutschen Versorgungskontext annäherungsweise abbilden zu können, wird auf die Inzidenzrate von Summar et al. von 1:35.000 zurückgegriffen [74]. Die Gründe dafür sind die sehr große Datenbasis von mehr als sechs Millionen Neugeborenen, die Aktualität der Studie, sowie die Annahme der Studienautoren, dass diese Zahlen auch für den europäischen Raum übertragbar seien.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der häufigen initialen Fehlinterpretation der Symptome in Richtung einer Sepsis existiert vermutlich eine hohe Dunkelziffer bezüglich der absoluten Zahlen der an Harnstoffzyklusstörungen verstorbenen Neugeborenen [16, 82]. Etwa ein Viertel der Patienten (26 %) entwickelt im ersten Lebensmonat eine Hyperammonämie, 69 % im weiteren Lebensverlauf, während ebenfalls ein geringer Anteil der Patienten (5 %) asymptomatisch bleibt [51].

Bei einem Auftreten im Neugeborenenalter beträgt die Mortalität zwischen 24 bis 50 % [23, 51]. Tritt sie erst im Erwachsenenalter auf, so liegt die Mortalität bei 11 bis 28 % [36, 51]. Von den Patienten, die an dem am häufigsten vorkommenden OTC-Defekt leiden, überleben zwischen 53 bis 91 % (Männer) bzw. 74 bis 98 % (Frauen) milde hyperammonämische Krisen, sofern die Symptome rechtzeitig erkannt werden [83]. Diese Zahlen spiegeln sich jedoch nur bedingt in den Säuglingssterbefallzahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wider.



Abbildung 4: Säuglingssterbefälle (ab 2005) durch Harnstoffzyklusstörungen (ICD E72.2) [84]

Gemäß diesen Angaben sterben pro Jahr durchschnittlich nur 2 bis 3 Neugeborene in Deutschland aufgrund von Harnstoffzyklusstörungen (Abbildung 4). Allerdings dürften diese Zahlen mit einer hohen Unsicherheit belegt sein, da bereits darauf hingewiesen wurde, dass vermutlich eine hohe Dunkelziffer bei der Säuglingssterblichkeit aufgrund von Hyperammonämien existiert. Diese Zahlen dürften somit nur eine Tendenz darstellen, da selten nach der Schwangerschaft der Ammoniakgehalt gemessen wird und somit die wenigsten Todesfälle bei Neugeborenen auf eine Harnstoffzyklusstörung zurückgeführt werden können.

Prävalenz

Die Prävalenz von Harnstoffzyklusstörungen bei Erwachsenen ist nur indirekt zu ermitteln, da keine systematische Langzeitbetreuung der betroffenen Patienten erfolgt. Insbesondere bei den partiellen Enzymdefekten ist davon auszugehen, dass diese oftmals nicht korrekt diagnostiziert werden [85]. Darüber hinaus kann die Prävalenz in den EU-Mitgliedsstaaten aktuell nicht geschätzt werden, da die verfügbaren Daten in den Registern dies aktuell noch nicht ermöglichen [74].

Die Gesamtanzahl an Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der Europäischen Union beträgt nach Berechnungen der *European Medicines Agency* etwa 3.400 Patienten [26]. Diese Schätzung basiert auf der vorhandenen Evidenz aus Japan, Nordamerika und Europa [72, 74, 86]. Es wird davon ausgegangen, dass bei etwa der Hälfte dieser Patienten die Erkrankung auch diagnostiziert wurde und weniger als 700 Patienten (entspricht ca. 41 % (700 Patienten / 1700 Patienten) der diagnostizierten Patienten mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden (Tabelle 3-9) [26].

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

Zeile	Wert	Beschreibung	Quelle
1	3.400	Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU	[26]
2	50 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen	[26]
3	1.700	Anzahl der diagnostizierten Patienten in der EU	(1) multipliziert mit (2)
4	700	Ungefähre Anzahl der Patienten in der EU, welche mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden	[26]
5	41,2 %	Anteil der diagnostizierten UCD-Patienten, welche mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden	(4) dividiert durch (3) multipliziert mit 100

In einem Inzidenz-Überlebens-Modell wurde in den EU5-Staaten eine Prävalenz von Harnstoffzyklusstörungen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 bis 17 Jahren auf 1,71 pro 100.000 Einwohner ermittelt. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz leicht ab: 1,89 / 100.000 (0 bis 4 Jahre), 1,63 / 100.000 (10–14 Jahre) sowie 1,57 / 100.000 (15 bis 17 Jahre) [87]. Überträgt man die oben genannten Prävalenzraten auf die entsprechenden Bevölkerungsgruppen in Deutschland, ergibt sich für die unter 18-Jährigen (insgesamt circa 12,97 Millionen Personen) eine Prävalenz von etwa 222 Patienten und für die unter 4-Jährigen (insgesamt circa 3,47 Millionen Personen) eine Prävalenz von circa 66 Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung (Stand 31.12.2015) [88].

Zu Erwachsenen liegen keine entsprechenden Berechnungen vor.

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

Da es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um einen erblich bedingten Defekt handelt, wird davon ausgegangen, dass innerhalb der nächsten 5-Jahres-Periode kein nennenswerter Anstieg bei der Inzidenz zu erwarten ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen niedrigen Inzidenzraten sind die ermittelten Fallzahlen relativ robust im Hinblick auf die Veränderung der Geburtenzahl pro Jahr [81].

Auch hinsichtlich der Prävalenz wird davon ausgegangen, dass die Zahlen stabil bleiben. Da als einziges bisher bekanntes kurative Verfahren eine Lebertransplantation in Frage kommt [17], können bei konstanter bzw. zunehmender Transplantationsintensität auch kleinzahlige Veränderungen möglich sein, in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit notwendiger Spenderorgane. In Deutschland werden pro Jahr ca. 5 bis 10 dieser Eingriffe vorgenommen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Lebertransplantationen in Deutschland mit Indikation „Harnstoffzyklusstörung“ [89]

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

Ebenfalls deuten die annähernd gleichbleibenden Hospitalisierungsraten im longitudinalen Verlauf auf konstante Patientenzahlen hin (Abbildung 3) [59]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	109 – 272 ^a	94 – 234 ^a
a: 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 12 – 21 (10 – 18 GKV-Patienten) pro Jahr geschätzt wird.		

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

Zusammenfassung

Die Anzahl der GKV-Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung beträgt gemäß der nachfolgend dargestellten Herleitung 94 bis 234 Personen. Dabei handelt es sich um Maximalwerte, die auf Basis aller diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen unabhängig von deren Alter ermittelt wurden. Mit seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat hat der G-BA die Größenordnung dieser Patientenzahl bestätigt [1].

Die Anzahl der betroffenen Neugeborenen bzw. Kinder im Alter von 0 bis < 2 Monaten ist in dieser Patientenzahl bereits enthalten. Die im ersten Beschluss zur Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat vom 16.08.2018 festgelegte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ändert sich daher durch die Zulassungserweiterung von RAVICTI nicht. Die in dieser Zielpopulation enthaltene Anzahl der Neugeborenen mit Harnstoffzyklusstörungen lässt sich anhand der Geburtenzahlen in Deutschland [81] und der Inzidenzrate für das Auftreten einer Harnstoffzyklusstörung schätzen. Bei einer Geburtenrate von 666.685 bis 737.575 Geburten pro Jahr [81] und einer Inzidenzrate für das Auftreten einer Harnstoffzyklusstörung von 1:35.000 bis 1:53.717 [72-74, 77, 78] ergeben sich 12 bis 21 Neugeborene, die an einer Harnstoffzyklusstörung leiden (Tabelle 3-12).

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, sind diese Patientenzahlen weitestgehend stabil und keine wesentlichen Änderungen zu erwarten.

Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen

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

Quellen: ¹[74]; ²[77]; ³[73]; ⁴[78]; ⁵[72]

Herleitung

Überträgt man die in Abschnitt 3.2.3 vorgestellte Berechnung der *European Medicines Agency* analog auf Deutschland, so ergeben sich folgende Ergebnisse: ausgehend von der Gesamtzahl der EU-Bevölkerung im Jahr 2015 von 508,40 Millionen Einwohnern und einer Bevölkerungszahl von 81,20 Millionen in Deutschland [90] beträgt die Prävalenz in Deutschland ca. 544 Patienten (16,0 % von 3.400) mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland. Bei einem Diagnoseanteil von 50 % ergeben sich somit annähernd 272 diagnostizierte Patienten [26]. Davon erhalten knapp 109 (40 %) eine Therapie mit Natriumphenylbutyrat (Tabelle 3-13) [26].

Tabelle 3-13: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zeile	Wert	Beschreibung	Quelle
1	508,40 Millionen	Gesamtzahl der EU-Bevölkerung im Jahr 2015	[90]
2	81,20 Millionen	Gesamtzahl der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015	[90]
3	16,0 %	Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung an der EU-Bevölkerung	(2) dividiert durch (1) multipliziert mit 100
4	3.400 Patienten	Prävalenz an Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU	[26]
5	544 Patienten	Prävalenz von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland	(3) multipliziert mit (4)
6	50 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU	[26]
7	272	Prävalenz der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland	(5) multipliziert mit (6)
8	40 %	Anteil der diagnostizierten Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden	[26]
9	109	Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland, welche mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden	(7) multipliziert mit (8)
10	70.728.000	Anzahl der GKV-versicherten Personen in Deutschland	[91]
11	82.175.700	Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung	[92]
12	86,1 %	Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung	(10) dividiert durch (11) multipliziert mit 100
13	94	Minimum der GKV-Versicherten mit Natriumphenylbutyrat-Therapie	(9) multipliziert mit (12)
14	234	Maximum der diagnostizierten GKV-Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen	(7) multipliziert mit (12)

Grundlage für die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes per 31. Dezember 2015 auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (Destatis), sowie die Statistik KF16Bund mit Stand vom Juni 2016. Um auf eine einheitliche Datenbasis zurückgreifen zu können, wurden sowohl die Versichertendaten als auch die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2015 herangezogen. Die gerundete Anzahl der versicherten Personen in Deutschland im Jahr 2015 betrug 70.728.000 Personen und die Bevölkerungszahl 82.175.700 Personen. Somit ergibt sich ein Anteil an GKV-Versicherten Personen an der Gesamtbevölkerung in Höhe von 86,1 % (= 70.728.000 Personen / 82.175.700 Personen) [91, 92].

Diese Zahlen lassen sich wie folgt relativ gut mit Evidenz der Verordnungszahlen validieren. Basierend auf Daten der Apothekenabrechnungszentren ermittelte die INSIGHT Health GmbH

& Co. KG die aggregierten Verordnungszahlen für Ammonaps® (Tabelle 3-14) und Pheburane® (Tabelle 3-15) in den Jahren 2014 bis 2015. Hochgerechnet auf die deutsche GKV-Population ergeben sich daraus etwa 109 bis 123 Patienten (Tabelle 3-16), welche aktuell mit Natriumphenylbutyrat therapiert werden. Die Datenquelle für die gezeigten Daten sind Apothekenrechenzentren. Diese Daten basieren auf einer ausschließlichen Darstellung von GKV-Rezepten (d. h. keine privatversicherten Patienten sowie stationäre Klinikpatienten). Die zu Grunde gelegten GKV-Rezepte müssen in Offizinapotheken eingelöst worden sein. Ausgestellte aber nicht eingelöste Rezepte sind kein Bestandteil der Daten, was vermutlich bei UCD-Patienten aufgrund der Krankheitsschwere nur sehr selten vorkommen dürfte. Die Panelabdeckung umfasst 55 % aller eingelösten GKV-Rezepte. Die entsprechende Hochrechnung erfolgte auf Basis einer INSIGHT-Health-internen Datenquelle mit einer höheren Abdeckung.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen, welche mit Ammonaps® und Pheburane® behandelt werden, sind hier mögliche Verzerrungen zu berücksichtigen [93].

Tabelle 3-14: Verordnungszahlen von Ammonaps® in Deutschland [93]

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

Tabelle 3-15: Verordnungszahlen von Pheburane® in Deutschland [93]

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

Weiterhin können die Verordnungszahlen zu Ammonaps® und Pheburane® möglicherweise ebenfalls minimal verzerrt sein, da Natriumphénylbutyrat auch im Off-Label-Gebrauch für andere Indikationen (z. B. onkologische Erkrankungen und Motoneuronerkrankungen) eingesetzt werden könnte und keine Diagnosedaten in Verbindung mit den Arzneimitteldaten vorlagen [94].

Tabelle 3-16: Aggregierte Verordnungszahlen von Ammonaps® und Pheburane® in Deutschland nach Altersgruppen [93]

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

Vergleicht man die vorliegenden Verordnungszahlen nach Altersgruppen mit der deutschen Gesamtbevölkerung, so wird deutlich erkennbar, dass diese nicht die Altersstruktur der Allgemeinbevölkerung widerspiegeln. In Deutschland beträgt der Anteil an Bundesbürgern in der Altersklasse von 0 bis 11 Jahre 10,3 %, von 12 bis 17 Jahre 5,6 % sowie ≥ 18 Jahre etwa 84,1 % [88], wohingegen bei Patienten mit einer Natriumphénylbutyrat-Therapie diese Anteile 35,0 % (2014) bzw. 32,1 % (2015), 13,8 % (2014) sowie 18,3 % (2015), sowie 48,8 % (2014) und 47,7 % (2015) betragen. Für 2,4 % (2014) bzw. 1,8 % (2015) der Patienten aus den INSIGHT-Health-Daten war eine entsprechende Altersinformation nicht verfügbar (Tabelle 3-16) [88].

Weitere Hinweise zur Größe der Zielpopulation liefern Schätzungen zur Inzidenz. Bei einer Geburtenrate von 666.685 bis 737.575 Geburten pro Jahr [81] und einer Inzidenzrate für das Auftreten einer Harnstoffzyklusstörung von 1:35.000 bis 1:53.717 [72-74, 77, 78] ergeben sich 12 bis 21 Neugeborene, die an einer Harnstoffzyklusstörung leiden (Tabelle 3-12). Unter der Annahme, dass 86,1 % der Neugeborenen in einer GKV versichert sind, entspricht dies 10 bis 18 Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Nicht quantifizierbar, Ausmaß mindestens beträchtlich	10 – 18

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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. Das vorliegende Dossier untersucht das Ausmaß des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht ausreichend behandelt werden können. Die Therapie mit Glycerolphenylbutyrat in diesem Patientenkollektiv zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch mindestens das Ausmaß beträchtlich hat. Nähere Angaben zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens finden sich in Modul 4 des vorliegenden Dokuments.

Die Anzahl der Patienten, für die der beschriebene therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten. Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für Patienten mit

Harnstoffzyklusstörungen im Alter von ≥ 2 Monaten wurde bereits im Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bewertet und ist nicht Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung, die durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets von RAVICTI auf alle Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (unabhängig vom Alter) ausgelöst wurde [1, 67]. Es ergibt sich daher, wie in Tabelle 3-11 dargestellt und in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, eine Spanne von 10 bis 18 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für die ein nicht quantifizierbarer, mindestens jedoch beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen etc. herangezogen, die Swedish Orphan Biovitrum GmbH zu Beginn der Dossiererstellung aus vorangegangenen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf; ein systematischer Ein- oder Ausschluss der gefundenen Publikationen fand nicht statt.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie zur Größe der Zielpopulation basieren auf den Quellen, die im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Glycerolphenylbutyrat von pharmazeutischem Unternehmer, IQWiG und G-BA zur Herleitung dieser Größen herangezogen wurden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat - Vom 16. August 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16-AM-RL-XII-Glycerolphenylbutyrat-D-303-BAnz.pdf>.
2. Mayatepek E (2014): Störungen des Aminosäurenstoffwechsels. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Berlin Heidelberg: Springer; 85-102.
3. Häussinger D (1990): Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. The Biochemical journal; 267(2):281-90.
4. Häberle J (2013): Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Archives of biochemistry and biophysics; 536(2):101-8.
5. Schmitz JE (2004): Stoffwechselüberwachung und Interpretation klinisch-chemischer Befunde. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM: Die Intensivmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 195-213.
6. Müller-Marbach AM, Keitel V, Gobel T, Jensen BE, Gobels S, Baur C, et al. (2011): Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter. The clinical spectrum of urea cycle defects in adult patients. (Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter.). Zeitschrift für Gastroenterologie; 49(12):1535-42.
7. Guha M (2013): Urea cycle disorder drug approved. Nat Biotechnol; 31(4):274.
8. 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.
9. European Medicines Agency (2015): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Ravicti (glycerol phenylbutyrate) for the treatment of urea cycle disorders [carbamoyl phosphate-synthase-1 deficiency, ornithine carbamoyltransferase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia and ornithine translocase deficiency (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria (HHH) syndrome). EMA/COMP/658477/2015. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/W_C500199268.pdf.
10. Mönch E (2010): Harnstoffzyklusstörungen. In: Ledochowski M: Klinische Ernährungsmedizin. Wien New York: Springer; 827-33.
11. Summar M (2001): Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. The Journal of pediatrics; 138(1 Suppl):S30-9.
12. Rügger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. (2014): Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. J Inher Metab Dis; 37(1):21-30.

13. Cohn RM, Roth KS (2004): Hyperammonemia, bane of the brain. *Clinical pediatrics*; 43(8):683-9.
14. Gropman AL, Summar M, Leonard JV (2007): Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*; 30(6):865-79.
15. Schwarz M, Wendel U (2005): Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Eine neue Herausforderung für die Innere Medizin (Teil 1). *Medizinische Klinik*; 100(10):547-52.
16. Batshaw ML (1984): Hyperammonemia. *Current problems in pediatrics*; 14(11):1-69.
17. Häberle J (2011): Current opinion in pediatric metabolic disease. Diagnosis and treatment of urea cycle disorders. *Journal of Pediatric Sciences*; 3(1):e65 (1-11).
18. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K (1993): Ornithine Transcarbamylase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al.: *GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
19. Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW (2010): Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*; 50(6):682-5.
20. Auron A, Brophy PD (2011): Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*;
21. Walker V (2009): Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes, obesity & metabolism*; 11(9):823-35.
22. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M (2001): Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *The Journal of pediatrics*; 138(1 Suppl):S46-54; discussion S-5.
23. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. (2018): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006; Stand: 31.05.2018). [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>.
24. Bodamer O (2009): Angeborene Stoffwechselstörungen. *Klinik, Diagnostik und Therapie. Pädiatrie & Pädologie*; 44(4):36-9.
25. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B (2008): Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*; 97(10):1420-5.
26. 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.
27. Regier DS, Lanpher B, Summar ML (2013): Urea Cycle Disorders and Epilepsy. In: Pearl PL: *Inherited Metabolic Epilepsies*. New York: Demos Medical Publishing; 127-36.
28. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. (2008): Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab*; 94(4):397-402.
29. Quinonez SC, Thoene JG (1993): Citrullinemia Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al.: *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved.

30. Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M (2013): Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *The Journal of pediatrics*; 162(2):324-9.e1.
31. McGuire PJ, Lee HS, Summar ML (2013): Infectious precipitants of acute hyperammonemia are associated with indicators of increased morbidity in patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics*; 163(6):1705-10.e1.
32. Häberle J, McCandless SE (2014): Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews*; 4:63-70.
33. Leonis MA, Balisterri WF (2006): Other inherited metabolic disorders of the liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt JL: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1613-37.
34. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. (2015): The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis*; 38(6):1041-57.
35. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. (2015): The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. Supplementary Table 6 (Synopsis of organ-specific manifestations in OAD and UCD patients). *J Inher Metab Dis*; 38(6)
36. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM (2005): Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis*; 28(3):407-14.
37. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. (2012): Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inher Metab Dis*; 35(5):777-85.
38. Brusilow SW, Horwich AL (2001): Chapter 85: Urea Cycle Enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 1909-63.
39. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, et al. (2005): Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Critical care clinics*; 21(4 Suppl):S1-S8.
40. Burgard P, Kölker S, Haege G, Lindner M, Rüdinger W, Hoffmann GF (2015): Überleben und Entwicklungszustand von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus mit klinischer Manifestation im Neugeborenenalter – Review und Metaanalyse der Literatur über 30 Jahre. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 163(6):644.
41. Das AM (2004): Angeborene Stoffwechselstörungen. In: Rieder A, Lohff B: *Gender Medizin Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. Wien: Springer-Verlag; 63-75.
42. Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML (2009): Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatric research*; 66(1):96-101.
43. Nicolaides P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R (2002): Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Archives of disease in childhood*; 86(1):54-6.
44. Gropman AL, Batshaw ML (2004): Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 81 Suppl 1:S58-S62.
45. Msall M, Monahan PS, Chapanis N, Batshaw ML (1988): Cognitive development in children with inborn errors of urea synthesis. *Acta Paediatr Jpn*; 30(4):435-41.

46. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED (1984): Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med*; 310(23):1500-5.
47. Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, Blom W, Brubakk AM, Burton BK, et al. (1982): Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N Engl J Med*; 306(23):1387-92.
48. Nagata N, Matsuda I, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K, et al. (1991): Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 2. Neurological outcome in forty-nine Japanese patients with urea cycle enzymopathies. *American journal of medical genetics*; 40(4):477-81.
49. Batshaw ML, Roan Y, Jung AL, Rosenberg LA, Brusilow SW (1980): Cerebral dysfunction in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med*; 302(9):482-5.
50. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW (1999): Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *The Journal of pediatrics*; 134(3):268-72.
51. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 113(1-2):127-30.
52. Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, Lee HS, Lemons C, et al. (2010): Establishing a consortium for the study of rare diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium. *Mol Genet Metab*; 100 Suppl 1:S97-S105.
53. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A (2012): Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics*; 161(2):328-32.
54. Machado MC, Pinheiro da Silva F (2014): Hyperammonemia due to urea cycle disorders: a potentially fatal condition in the intensive care setting. *Journal of intensive care*; 2(1):22.
55. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML (2004): Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Annals of neurology*; 55(1):80-6.
56. Urea Cycle Disorders Conference Group (2001): Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *The Journal of pediatrics*; 138(1 Suppl):S1-S5.
57. Institut national de la santé et de la recherche médicale. ORPHANET: Expertenzentren "Harnstoffzyklusdefekt und Störung der Ammoniak-Entgiftung" (ORPHA79167)2016 12.02.2016. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search_Simple.php?lng=DE&LnkId=11193&Typ=Pat&CnsGen=n&fdp=y&from=rightMenu.
58. Gramer G, Hoffmann GF, Kölker S (2013): Metabolische Notfalltherapie. Praktische Umsetzung im klinischen Alltag. *Monatsschr Kinderheilkd*; 161(7):645–60.
59. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Harnstoffzyklus (E72.2)2016 03.08.2017. Available from: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=550:18944559D>.
60. Leonard J (2006): Inherited Hyperammonaemias. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR: *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 117-27.

61. Foschi FG, Morelli MC, Savini S, Dall'Aglio AC, Lanzi A, Cescon M, et al. (2015): Urea cycle disorders: a case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. *World journal of gastroenterology*; 21(13):4063-8.
62. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. (2005): Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*; 11(11):1332-42.
63. European Medicines Agency (2015): Refusal of the marketing authorisation for Heparesc (human heterologous liver cells). Outcome of re-examination. EMA/684158/2015. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003750/WC500188784.pdf.
64. 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>.
65. 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.
66. Mennella JA, Beauchamp GK (2008): Optimizing oral medications for children. *Clinical therapeutics*; 30(11):2120-32.
67. 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.
68. Oishi K, Diaz GA (2014): Glycerol phenylbutyrate for the chronic management of urea cycle disorders. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 9(5):427-34.
69. Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, et al. (2003): Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr*; 162(6):417-20.
70. Brusilow SW, Maestri NE (1996): Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr*; 43:127-70.
71. Nettesheim S, Häberle J, Karall D, Santer R, Heinrich B, von Kries R, et al. (2013): Neu diagnostizierte Harnstoffzyklusdefekte bei Patienten unter 16 Jahren. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 161(2 (Supplement)):166.
72. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB (2000): Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*; 105(1):e10.
73. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. (2002): Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *The Journal of pediatrics*; 140(3):321-7.
74. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. (2013): The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 110(1-2):179-80.
75. Wilcken B (2004): Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 81 Suppl 1:S86-S91.
76. Rath A, Nguengang Wakap S (2018): "Prävalenz seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben." *Orphanet Berichtsreihe, Seltene Krankheiten Datenerhebung, Juni 2018, Nummer 1 : Alphabetische Liste der Krankheiten*. [Zugriff: 04.01.2019]. URL:

- http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
77. Keskinen P, Siitonen A, Salo M (2008): Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992); 97(10):1412-9.
 78. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K (1991): Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *American journal of medical genetics*; 39(2):228-9.
 79. Universitätsklinikum Heidelberg (2008): Fachinformation Neugeborenencreening. Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien bei Neugeborenen. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/080929K_IN_BR_SF_Neugeborenencreening_klein.pdf.
 80. Nagamani SC, Erez A, Lee B (2012): Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 14(5):501-7.
 81. Statistisches Bundesamt (2019): Veränderung der Zahl der Lebendgeborenen zum jeweiligen Vorjahr. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneDifferenz.html>.
 82. Leonard JV, Morris AA (2002): Urea cycle disorders. *Seminars in neonatology* : SN; 7(1):27-35.
 83. Bergmann KR, McCabe J, Smith TR, Guillaume DJ, Sarafoglou K, Gupta S (2014): Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: treatment and outcome of hyperammonemic crisis. *Pediatrics*; 133(4):e1072-6.
 84. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2019): Säuglingssterbefälle (ab 1998), absolut und je 100.000 Lebendgeborene. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): Harnstoffzyklus (E72.2). [Zugriff: 04.01.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=633:18950460D>.
 85. Bonafé L, Pelet B, Boulat O, Superti-Furga A (2011): Angeborene Stoffwechselstörungen: eine neue Herausforderung für die Erwachsenenmedizin. *Schweiz Med Forum*; 11(36):607–12.
 86. Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R (2007): Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inher Metab Dis*; 30(4):515-21.
 87. Megeed G (2015): Calculating the Prevalence of Urea Cycle Disorders in the EU5 Using an Incidence-Survival Model. Poster presented at the 18th Annual Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (7-11 November 2015, Milan, Italy). [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <https://www.deerfield.com/Portals/0/Publications/UCD%20-%20ISPOR%20-%202015%20-%20Updated%2011.30.2015.pdf>.
 88. Statistisches Bundesamt (2019): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html#Tabellen>.
 89. Eurotransplant (2016): Reply Eurotransplant - Request for German data on liver transplantations (media req061.2016).

90. Europäische Kommission (2017): Population projections - Population on 1 January - Persons. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00002&plugin=1>.
91. Bundesministerium für Gesundheit (2016): Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. KF16Bund. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
92. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
93. Insight Health GmbH & Co. K. G. Patient Profiles: Sodium phenylbutyrate. 2016 12.02.2016. Report No.
94. Iannitti T, Palmieri B (2011): Clinical and experimental applications of sodium phenylbutyrate. *Drugs in R&D*; 11(3):227-49.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate		
		3x – 6x täglich	kontinuierlich	60 Tage
		Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate		
		3x – 6x täglich	kontinuierlich	30 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Harnstoffzyklusstörungen (*Urea Cycle Disorders*; UCDs) handelt es sich um eine Gruppe genetisch bedingter chronischer Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Patienten ohne eine orthotope Lebertransplantation auf eine lebenslange Arzneimitteltherapie angewiesen sind. Zwar ist in der Fachinformation von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) keine maximale Behandlungsdauer angegeben, jedoch ist eine Standardisierung der Behandlungsdauer auf 1 Jahr für die hier betrachtete Patientengruppe aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH nicht sachgerecht. Dies wird wie folgt begründet:

Die Erstzulassung von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) beschränkte sich auf erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 2 Monaten, wobei die Bewertung des Zusatznutzen dieser Population sowie die Darstellung der dazugehörigen Kosten für die GKV Gegenstand eines anderen Verfahrens, welches am 16.08.2018 mit der Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses bereits abgeschlossen wurde, war. Für diese Patienten wurden die jährlichen Therapiekosten aufgrund der Annahme einer lebenslangen Arzneimitteltherapie mit einer standardisierten Behandlungsdauer von 1 Jahr ermittelt [1, 2].

Mit der Indikationserweiterung wird die Zielpopulation im vorliegenden Dossier nun um pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus (Carbamoylphosphat-Synthetase-1-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Argininosuccinat-Synthetase-Mangel, Argininosuccinat-Lyase-Mangel, Arginase-1-Mangel und Ornithin-Translokase-Mangel) indiziert ist, erweitert. Da diese pädiatrischen Patienten mit Erreichen des zweiten Lebensmonats in die bereits vom G-BA bewertete Patientenpopulation übergehen und deren Kosten im Korrekturbeschluss vom 25.09.2018 bereits enthalten sind, sind folglich nur noch die Therapiekosten für pädiatrische Patienten ab Geburt bis zum Erreichen des zweiten Lebensmonats darzustellen.

Zur Vereinfachung wird, abhängig vom Lebensmonat der hier zugrunde gelegten Zielpopulation, eine Behandlungsdauer von 60 Tagen für pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate sowie 30 Tage für pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate zugrunde gelegt. Diese angenommenen Therapiedauern stellen jedoch aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH eher eine Überschätzung dar, da der eigentliche Therapiebeginn u. a. vom Zeitpunkt der Diagnose und dem Vorliegen einer familiären Vorbelastung mit Harnstoffzyklusstörung abhängt und somit auch kürzer sein kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate	
		kontinuierlich	60 Tage
		Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate	
		kontinuierlich	30 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate		
		60 Tage	1,2 – 2,4 ml täglich	72,0 ml– 162 ml (4,28 ^b – 6,48 Packungen)
		Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate		
		30 Tage	1,2 – 3 ml täglich	36,0 ml– 90 ml (2,14 ^b – 3,60 Packungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>a: 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.</p> <p>b: Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit gemäß Fachinformation ist eine Packung Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) 14 Tage nach Anbruch zu verwerfen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation wird Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) zusammen mit einer diätetischen Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln angewendet. Die Tagesdosis sollte dabei individuell entsprechend der Proteintoleranz und der täglich benötigten diätetischen Proteinaufnahme des Patienten angepasst werden. Die Dosierung für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, und für diejenigen, die bereits mit Natriumphenylbutyrat behandelt wurden, unterscheidet sich.

Die empfohlene tägliche Dosierung von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) beträgt 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag (5,3 g/m²/Tag bis 12,4 g/m²/Tag). Die tägliche Gesamtdosis sollte in gleiche Mengen unterteilt und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. dreimal bis sechsmal täglich). Bei Patienten unter 2 Jahren sollte jede Dosis auf die nächsten 0,1 ml und bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden.

Für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis:

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

Patienten, die von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphanylbutyrat (RAVICTI) umgestellt werden, sollten eine RAVICTI-Dosis erhalten, die der gleichen Menge an Phenylbutyrsäure entspricht [3]. Da für die Anfangsdosierung für phenylbutyrat-naive Patienten keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation von Glycerolphanylbutyrat (RAVICTI) angegeben ist, wird der Verbrauch auf Basis der empfohlenen täglichen Dosierung von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag ermittelt und für die weitere Berechnung der Therapiekosten zugrunde gelegt.

Der Verbrauch von Glycerolphanylbutyrat (RAVICTI) basiert somit auf der Größe der Körperoberfläche [KOF], die nach der Formel von Dubois & Dubois ermittelt wurde [4]:

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

wobei jeweils G das Körpergewicht, angegeben in kg, und H die Körpergröße, angegeben in cm, darstellt. Die Verwendung der Körpergröße und des Körpergewichts eines *unisex*-Standardpatienten im Alter von < 1 Jahr gemäß „Mikrozensus 2017“ ist aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH zur Ermittlung des täglichen Gesamtverbrauchs von Glycerolphanylbutyrat (RAVICTI) nicht geeignet. Bei diesen Körpermaßen handelt es sich um Durchschnittswerte über alle Lebensmonate des ersten Geburtsjahres und führt für die hier betrachtete Patientengruppe von Kindern ab Geburt bis < 2 Monaten zu einer deutlichen Überschätzung des Arzneimittelverbrauchs.

Monatsgenaue und damit geeignete Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße bei pädiatrischen Patienten ab Geburt bis < 2 Monaten liefert hingegen der Bericht zur KiGGS-Studie des Robert Koch-Instituts (RKI), die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auch für die Verbrauchsermittlung bei pädiatrischen Patienten ab Geburt im Nutzenbewertungsverfahren des PUMA-Arzneimittels Alkindi® (Wirkstoff: Hydrocortison) zugrunde gelegt wurden [5, 6]. Demnach beträgt zum Zeitpunkt der Geburt das durchschnittliche Körpergewicht pädiatrischer *unisex*-Patienten 3,46 kg (Jungen: 3,53 kg; Mädchen: 3,39 kg) und die durchschnittliche Körpergröße 51,75 cm (Jungen: 52,09 cm; Mädchen: 51,32 cm). Im ersten Lebensmonat erhöht sich das durchschnittliche Körpergewicht auf 4,35 kg (Jungen: 4,49 kg; Mädchen: 4,20 kg) und die durchschnittliche Körpergröße auf 55,47 cm (Jungen: 55,99 cm; Mädchen: 54,94 cm).

Damit beträgt bei pädiatrischen *unisex*-Patienten zum Zeitpunkt der Geburt die durchschnittliche KOF 0,21 m². Auf Basis der empfohlenen täglichen Dosierung von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag ergibt sich damit ein täglicher Gesamtverbrauch von 0,945 ml bis 2,352 ml. Gemäß Fachinformation sollte diese Gesamtdosis in gleiche Mengen (z. B. 3 bis 6 Einzelgaben) unterteilt werden, wobei jede Dosis bei pädiatrischen Patienten

unter 2 Jahren auf die nächsten 0,1 ml aufgerundet werden sollte. Somit ergibt sich bei pädiatrischen *unisex*-Patienten zum Zeitpunkt der Geburt bis zum Erreichen des ersten Lebensmonats ein gerundeter täglicher Gesamtverbrauch von 1,2 ml bis 2,4 ml, der sich wie folgt berechnet:

- $0,945 \text{ ml} \div 3 \text{ Gaben} = 0,315 \text{ ml} \approx 0,4 \text{ ml/Gabe (gerundet)} \times 3 \text{ Gaben} = 1,2 \text{ ml/Tag}$
- $2,352 \text{ ml} \div 6 \text{ Gaben} = 0,392 \text{ ml} \approx 0,4 \text{ ml/Gabe (gerundet)} \times 6 \text{ Gaben} = 2,4 \text{ ml/Tag}$

Mit Erreichen des ersten Lebensmonats erhöht sich die durchschnittliche KOF auf 0,25 m², womit sich ein täglicher ungerundeter Gesamtverbrauch von 1,125 ml bis 2,800 ml ergibt. Nach entsprechender Aufteilung auf 3 bis 6 Einzelgaben und Rundung auf die nächsten 0,1 ml beträgt für die pädiatrische Altersgruppe zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 2 Monate der gerundete tägliche Gesamtverbrauch Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) 1,2 ml bis 3,0 ml.

Somit beträgt unter Berücksichtigung von haltbarkeitsbedingtem Verwurf nach 14 Tagen der Gesamtverbrauch an Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

- ab Geburt bis < 2 Monate mit einer zugrunde gelegten Therapiedauer von 60 Tagen 72,0 ml bis 162 ml (entsprechend 4,28 bis 6,48 Packungen RAVICTI à 25 ml) und
- bei pädiatrischen Patienten ab dem ersten Lebensmonat bis < 2 Monate bezogen auf eine Therapiedauer von 30 Tagen 36,0 ml bis 90,0 ml (entsprechend 2,14 bis 3,6 Packungen RAVICTI à 25 ml).

Der hier dargestellte Verbrauch an Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) stellt jedoch aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH eine Überschätzung dar, da anzunehmen ist, dass eher eine Rundung der Gesamtdosis auf die nächsten 0,1 ml sowie eine Verteilung auf beispielsweise 2 Einzelgaben erfolgt. Die in der Fachinformation empfohlene Aufteilung in 3 bis 6 Einzelgaben stellt lediglich eine exemplarische kalkulatorische Größe dar. In Einzelfällen kann eine geringere Tagesgesamtdosis resultieren, wie der G-BA in seinem Korrekturbeschluss vom 25.09.2018 zu Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) festgestellt hat [1, 7].

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	PZN: 11583832; 1,1 mg/ml Flüssigkeit zum Einnehmen (Packung ohne N-Größe, 1x 25 ml + Adapter f. EXACTA Med Disp.) AVP: 421,89 €	397,37 € [1,77 € ^b ; 22,75 € ^c]
	PZN: 11583849; 1,1 mg/ml Flüssigkeit zum Einnehmen (Packung ohne N-Größe, 1x 25 ml + 7x 1 ml Applikationsspritzen) AVP: 447,18 €	421,26 € [1,77 € ^b ; 24,15 € ^c]
	PZN: 11583855; 1,1 mg/ml Flüssigkeit zum Einnehmen (Packung ohne N-Größe, 1x 25 ml + 7x 3 ml Applikationsspritzen) AVP: 447,18 €	421,26 € [1,77 € ^b ; 24,15 € ^c]
	PZN: 11583861; 1,1 mg/ml Flüssigkeit zum Einnehmen (Packung ohne N-Größe, 1x 25 ml + 7x 5 ml Applikationsspritzen) AVP: 447,18 €	421,26 € [1,77 € ^b ; 24,15 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^a	-	-
<p>a: 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.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-21 aufgeführten Packungen von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.01.2019 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) der RAVICTI-Präparate abgezogen:

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Präparate)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Für den Behandlungsbeginn hält die Apotheke eine Starterpackung bereit, die das Arzneimittel, einen wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche und 7 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen enthält, um die korrekte Dosis zu geben. Im Anschluss an den Behandlungsbeginn hält die Apotheke eine Standardpackung mit dem Arzneimittel und einem wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche bereit. Da für die hier betrachtete pädiatrische Patientenpopulation eine begrenzte Therapiedauer von 30 Tagen bzw. 60 Tagen betrachtet wird, wird für die Kostendarstellung die Starterpackung als Erstverordnung und die Standardpackung als Folgeverordnungen zugrunde gelegt.

RAVICTI-Starterpackungen

Insgesamt stehen drei unterschiedliche Starterpackungen zur Verfügung, welche sich anhand des Volumens der beigefügten Applikationsspritzen (1 ml, 3 ml sowie 7 ml) unterscheiden. Der AVP inkl. MwSt. aller drei Starterpackungen beträgt jeweils 447,18 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (24,15 €) resultieren für die RAVICTI-Starterpackungen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 421,26 €.

RAVICTI-Standardpackung

Der AVP inkl. MwSt. für die RAVICTI-Standardpackung beträgt 421,89 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V (22,75 €) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe 397,37 € für eine RAVICTI-Standardpackung.

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Verbrauchs in Packungen für pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monaten dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Durchschnittsverbrauch für eine Therapiedauer von 60 Tagen (pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monaten) bzw. 30 Tagen (pädiatrische Patienten im Alter von 1 Monat bis < 2 Monaten) dividiert durch das Volumen (25 ml) einer Flasche

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) unter Berücksichtigung von haltbarkeitsbedingtem Verwurf gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) [3].

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apotheken - abgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate (60 Tage Behandlungsdauer)				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	447,18 € (Starterpackung)	421,26 € [1,77 € ^b ; 24,15 € ^c]	1,0	421,26 €
	421,89 € (Standardpackung)	397,37 € [1,77 € ^b ; 22,75 € ^c]	3,28 – 5,48	1.303,37 € - 2.177,59 €
Summe:				1.724,63 € - 2.598,85 €
Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate (30 Tage Behandlungsdauer)				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	447,18 € (Starterpackung)	421,26 € [1,77 € ^b ; 24,15 € ^c]	1,0	421,26 €
	421,89 € (Standardpackung)	397,37 € [1,77 € ^b ; 22,75 € ^c]	1,14 – 2,60	453,00 € - 1.033,16 €
Summe:				874,26 € - 1.454,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^d	-	-	-	-
<p>a: Gerundete Angabe; für die Berechnung wurde der tatsächliche Verbrauch zugrunde gelegt, da die Patienten nach dem hier betrachteten Behandlungszeitraum weiterhin mit RAVICTI behandelt werden.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>d: Gemäß § 35a SGB V 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.</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: 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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.2 angegeben) heran.

Da es sich bei Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine bezüglich der zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [2]. Laut Fachinformation zu Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: 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.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)	Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>) im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Pädiatrische Patienten ab Geburt bis < 2 Monate	
		1.724,63 € - 2.598,85 €	17.247 ^b - 46.780 € ^b
		Pädiatrische Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate	
		874,26 € - 1.454,42 €	8.743 € ^b – 26.180 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^c	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>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 in Tabelle 3-11 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> <p>c: 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.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl der GKV-Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung beträgt schätzungsweise 94 bis 234 Personen. Mit seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von RAVICTI bestätigte der G-BA die Größenordnung dieser Patientenzahl [1]. Die obere Spanne enthält eine gewisse Überschätzung, da einige Patienten keine medikamentöse Therapie benötigen.

Die Anzahl der betroffenen Neugeborenen bzw. Kinder im Alter von 0 bis < 2 Monaten sind in dieser Patientenzahl bereits enthalten. Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, schätzt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dass pro Jahr 12 – 21 Kinder mit einer Harnstoffzyklusstörung geboren werden.

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

- Kontraindikationen und Therapieabbruchraten
- Versorgungskontext
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - Ambulanter und stationärer Bereich
- Patientenpräferenz

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen von Glycerolphenylbutyrat sind in der Fachinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in RAVICTI enthaltenen sonstigen Bestandteile, die Behandlung einer akuten Hyperammonämie, sowie eine potentielle Schwangerschaft genannt [3]. Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile und der Schwere der Erkrankung eine tragende Rolle spielen werden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass Therapieabbruchraten keinen nennenswerten Einfluss auf den Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet haben.

Versorgungskontext

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Evidenzbasierte Leitlinien haben einen relevanten Einfluss auf die Patientenversorgung. Die im Mai 2018 aktualisierte S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [8] zur Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen unterstreicht die Bedeutung von Glycerolphenylbutyrat für Patienten. Laut dieser Leitlinie ist Glycerolphenylbutyrat eine natriumfreie und geschmacksneutrale Flüssigkeit mit günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die stabile Ammoniakwerte bei der Mehrzahl der Patienten gewährleistet [8]. Glycerolphenylbutyrat bietet die Chance, die Lebensqualität der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen zu verbessern [8].

In Anbetracht der klaren Leitlinienempfehlung ist davon auszugehen, dass RAVICTI eine relevante Rolle im Versorgungskontext spielt. Vor allem für Neugeborene, die eine medikamentöse Therapie benötigen, ist RAVICTI eine empfohlene Therapieoption.

Ambulanter und stationärer Bereich

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. von der Geburt bis < 2. Lebensmonat, werden initial in der Regel nicht im niedergelassenen Bereich behandelt. Wird eine Harnstoffzyklusstörung symptomatisch bzw. fällt diese im Rahmen der Diagnostik auf, erfolgt die Therapieeinstellung stationär und zumeist in spezialisierten Stoffwechselzentren. In der die Zulassungserweiterung begründenden Studie HPN-100-009 wurden die Patienten zur Therapieeinstellung stationär aufgenommen und nach Therapiebeginn für mindestens 48 Stunden und bis zu 72 Stunden überwacht. Die Fortsetzung der Behandlung kann ambulant erfolgen.

Bei dieser Betrachtung ist jedoch zu berücksichtigen ist, dass RAVICTI nicht für die Notfallbehandlung einer hyperammonämischen Krise zugelassen ist [3].

Patientenpräferenzen

Sowohl RAVICTI als auch Ammonaps[®] werden oral eingenommen. Die Vorteile von RAVICTI im direkten Vergleich zu Ammonaps[®] liegen in der erleichterten Einnahme, der Geschmacksneutralität, der Vorbeugung von gastrointestinalen Nebenwirkungen [3] sowie der stabilen Kontrolle der Ammoniakwerte [8].

Aufgrund der patientenrelevanten Vorteile in der Applikation, Wirksamkeit und im Nebenwirkungsprofil, ist davon auszugehen, dass Patienten, bzw. bei kleinen Kindern deren Eltern, RAVICTI präferieren.

Zusammenfassung

In Anbetracht der therapeutischen Vorteile von RAVICTI und der evidenzbasierten Leitlinienempfehlung [8] ist davon auszugehen, dass RAVICTI eine relevante Therapieoption im Versorgungsalltag darstellt.

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

Die vorliegenden Daten lassen keine verlässliche quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile zu. In Anbetracht der therapeutischen Vorteile von RAVICTI und der evidenzbasierten Leitlinienempfehlung [8] ist davon auszugehen, dass RAVICTI eine relevante Therapieoption im Versorgungsalltag darstellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) basieren auf der gegenwärtig gültigen Fachinformation [3].

Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für das zu bewertende Arzneimittel Glycerolphenylbutyrat sind der Lauer-Taxe bzw. der gültigen Fassungen von SGB V 130 und SGB V 130a zum Stand 01.01.2019 entnommen.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde ebenfalls auf die Fachinformation abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Eine systematische Literaturrecherche für Abschnitt 3.3 wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat - Vom 16. August 2018. [Zugriff:

- 13.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-303_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Hydrocortison. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3549/2018-11-01_AM-RL-XII_Hydrocortison_D-359_BAnz.pdf.
 3. 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.
 4. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 12-13.
 5. Robert Koch-Institut (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). [Zugriff: 13.12.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat (Therapiekosten) - Vom 25. September 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: www.g-ba.de.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat - Vom 16. August 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: www.g-ba.de.
 8. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. (2018): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ (AWMF-Register Nr. 027/006; Stand: 31.05.2018). [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Anwendungsgebiete

RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithintranscarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase I (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Erwachsene und Kinder

Die empfohlenen Dosierungen für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, und für Patienten, die von Natriumphenylbutyrat oder von Natriumphenylacetat-/Natriumbenzoat-Injektionen zu RAVICTI wechseln, unterscheiden sich.

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis von RAVICTI richtet sich nach der Körperoberfläche und liegt im Bereich von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag [5,3 g/m²/Tag bis 12,4 g/m²/Tag), dabei sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Die tägliche Gesamtdosis sollte in gleiche Mengen unterteilt und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. dreimal bis sechsmal täglich). Jede Dosis sollte auf die nächsten 0,1 ml für Patienten im Alter von unter 2 Jahren und 0,5 ml für Patienten ab dem Alter von 2 Jahren aufgerundet werden.

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

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

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

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

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

Anfängliche Dosis bei Patienten, die von Natriumphenylacetat-/Natriumbenzoat-Injektionen auf RAVICTI umgestellt werden:

Patienten, die von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat auf RAVICTI umgestellt werden und deren Ammoniakspiegel stabil sind, sollten eine Dosis von RAVICTI am oberen Ende des therapeutischen Bereichs (11,2 ml/m²/Tag) erhalten, und die weitere Dosierung kann durch Messungen des Ammoniakspiegels im Plasma gesteuert werden.

Das empfohlene Tagesdosisschema von 8,5 ml/m²/Tag 11,2 ml/m²/Tag über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden für Patienten, die ohne weitere Hyperammonämie stabil sind, ist wie folgt:

- Schritt 1: 100 % der Dosis von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und 50 % der Dosis von RAVICTI für 4 8 Stunden;
- Schritt 2: 50 % der Dosis von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und 100 % RAVICTI für 4 8 Stunden;
- Schritt 3: Absetzen von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und Weiterbehandlung mit der vollständigen Dosis von RAVICTI gemäß dem Fütterungsplan für 4 8 Stunden.

Daten zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften in dieser Altersgruppe siehe Abschnitte 5.1 und 5.2.

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

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

Anpassung basierend auf Ammoniak im Plasma

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

Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin

U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern und um die Compliance zu beurteilen. Jedes über 24 Stunden ausgeschiedene Gramm U-PAGN deckt Abfall-Stickstoff ab, der aus 1,4 g diätetischem Eiweiß gebildet wurde. Wenn die U-PAGN-Ausscheidung nicht ausreicht, um die tägliche diätetische Eiweißaufnahme abzudecken und der Ammoniak-Nüchternspiegel mehr als der Hälfte der empfohlenen ONG entspricht, sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis nach oben korrigiert werden. Für den Umfang der Dosisanpassung sollte die Menge des nicht abgedeckten diätetischen Eiweißes berücksichtigt werden, angezeigt durch den 24-Stunden-U-PAGN-

Spiegel und die geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis, die pro Gramm aufgenommenen diätetischen Eiweißes erforderlich ist.

Punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter den folgenden Spiegeln können auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels und/oder eine fehlende Compliance hinweisen:

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

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

Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist die gleiche für erwachsene und pädiatrische Patienten.

Besondere Populationen

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlenen Dosisbereichs (4,5 ml/m²/Tag) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein. (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

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

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

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

Die RAVICTI-Flasche durch Hinunterdrücken des Deckels öffnen und diesen nach links drehen. Den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche auf die Flasche schrauben. Die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche stecken. Die Flasche mit aufgesetzter Spritze umdrehen und die entsprechende Menge Glycerolphenylbutyrat in die Applikationsspritze aufziehen. Auf die Applikationsspritze klopfen, um Luftblasen zu entfernen, und sicherstellen, dass die richtige Flüssigkeitsmenge aufgezogen wurde. Flüssigkeit über die Applikationsspritze geben oder Applikationsspritze an eine nasogastrale oder Gastrostomie-sonde anschließen. Dieselbe Applikationsspritze sollte für alle täglich verabreichten Dosen verwendet werden. Es ist wichtig sicherzustellen, dass die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zwischen den Dosierungsintervallen sauber und trocken bleibt. Den wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapter für die Flasche oder die Applikationsspritze zwischen den täglichen Dosen nicht spülen, da Glycerolphenylbutyrat durch den Kontakt mit Wasser abgebaut wird. Die Flasche nach Gebrauch gut mit der befestigten Kappe des wiederverschließbaren Schnappdeckel-Adapters für die Flasche verschließen. Nach der letzten Dosis des Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden. Der wiederverschließbare Schnappdeckel-Adapter für die Flasche sollte entsorgt werden, wenn die Flasche leer ist oder 14 Tage nach dem Öffnen der Flasche, auch wenn diese nicht leer ist. Ein neuer wiederverschließbarer Schnappdeckel-Adapter für die Flasche sollte für jede neue Flasche, die geöffnet wird, verwendet werden.

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

Weitere Informationen zur Art der Anwendung und zu Studien über Kompatibilität/Gebrauchstabilität, siehe Abschnitt 6.6 der SmPC.

Vorbereitung für die Anwendung über eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde:

In-vitro-Studien mit Evaluierung der prozentualen Wiedergewinnung der Gesamtdosis nach Anwendung mit nasogastralen, nasojejunalen oder Gastrostomiesonden zeigten, dass die

prozentuale wiedergewonnene Dosis > 99 % für Dosen > 1 ml und 70 % für eine Dosis von 0,5 ml war. Patienten, die Flüssigkeiten schlucken können, sollten RAVICTI oral einnehmen, auch wenn sie eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde haben. Für Patienten, die Flüssigkeiten nicht schlucken können, kann jedoch eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomiesonde für die Anwendung von RAVICTI wie folgt verwendet werden:

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption

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

Neurotoxizität

Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten (vor allem bei Kindern im Alter von <2 Monaten) mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.

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

Überwachung und Labortests

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

Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen

Kortikosteroide

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

Valproinsäure und Haloperidol

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

Probenecid

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Schwangerschaft

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

Glycerol

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

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Andere Arzneimittel, wie Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol und Probenecid, können potenziell die Ammoniakspiegel beeinflussen, siehe Abschnitt 4.4 der SmPC.

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen in gebärfähigem Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Glycerolphenylbutyrat bei Schwangeren vor.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu Schwindelgefühlen und Kopfschmerzen führen kann (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, während bei ihnen diese Nebenwirkungen bestehen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Weitere Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie mit 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten untersucht. Die mediane Exposition betrug 10 Monate (Bereich: 2 bis 20 Monate).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nachfolgend nach Organsystem und Häufigkeit genannt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Tabelle 3-26: Auflistung der Nebenwirkungen

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastrointestinale virale Infektion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, vermehrter Appetit
	Gelegentlich	Hypalbuminämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abneigung gegen Speisen

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Dysgeusie, Lethargie, Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Sprachstörung
	Gelegentlich	Verwirrheitszustand, depressive Stimmung
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Ventrikuläre Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Epistaxis, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Flatulenz, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz
	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhldrang, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallenblasenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Abnormer Hautgeruch, Akne
	Gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose, juckender Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, Gelenksschwellung, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, Plantarfasziitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Blasenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Metrorrhagie
	Gelegentlich	Amenorrhöe, unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, peripheres Ödem
	Gelegentlich	Hunger, Pyrexie

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, vergrößerte Anionenlücke, verminderte Lymphozytenzahl, vermindertes Vitamin D
	Gelegentlich	Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut, Erhöhung der Triglyceride im Blut, auffälliges Elektrokardiogramm, Erhöhung der Lipoproteine geringer Dichte, Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Kinder und Jugendliche

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

In einer weiteren unkontrollierten, offenen klinischen Langzeitstudie (24 Monate) wurde die Sicherheit von RAVICTI bei 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten und bei 10 pädiatrischen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren untersucht. Die mediane Dauer der Exposition betrug 10 Monate (Bereich: 2 bis 20 Monate), und die mediane Dauer der Exposition bei den Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren betrug 9 Monate (Bereich: 0,2 bis 20,3 Monate). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden zusammengefasst.

Tabelle 3-27: Auflistung der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von unter 2 Monaten

Systemorganklasse Preferred Term	Insgesamt (n = 16)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	2 (12,5 %)
Anämie, Thrombozytose	Je 1 (6,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (18,8 %)
Diarrhöe,	2 (12,5 %)
Obstipation, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung	Je 1 (6,3 %)
Untersuchungen	4 (25 %)
Verminderte Aminosäurespiegel	1 (6,3 %)
Erhöhung von Gamma-Glutamyltransferase	1 (6,3 %)

Systemorganklasse Preferred Term	Insgesamt (n = 16)
Erhöhung von Leberenzymen	1 (6,3 %)
Erhöhung der Transaminasen	1 (6,3 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,3 %)
Hypophagie	1 (6,3 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (18,8 %)
Hautausschlag	3 (18,8 %)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte national Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

In der SmPC ist im Anhang II [1] diesbezüglich folgendes ausgeführt:

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

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

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

Horizon Pharma GmbH
Joseph-Meyer-Str. 13-15
68167 Mannheim
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

In der SmPC ist im Anhang II [1] diesbezüglich folgendes ausgeführt:

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-28: Durchzuführende Maßnahmen

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Es wurden keine weiteren Anforderungen erstellt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem EU-Risk-Management-Plan (RMP) des EPAR [2] entnommen:

Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige, identifizierte Risiken	Effekte auf den Gastrointestinaltrakt
Wichtige, potentielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat) • Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion • Überdosierung • Karzinogenität • Beeinträchtigung der Fertilität • Zulassungsüberschreitende Anwendung (<i>off label use</i>) • Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption

Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none">• Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion• Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit• Anwendung bei unreifen Frühgeborenen und Neugeborenen < 2 Monate• Anwendung bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren• Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)-Mangel• Langfristige Sicherheit• Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzplan

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

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
<p>Nichtinterventionelles, multizentrisches Beobachtungsregister von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (HPN-100-014) Kategorie: 4</p>	<p>Die Studie adressiert die Sicherheitsbedenken bezüglich des Wachstums und neurokognitiver Entwicklung und soll Daten zum Vergleich der Effektivität bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen liefern</p>	<p>Endpunkte und Bewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle des Blutammoniums und Häufigkeit von hyperammonämischen Krisen • Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Neuropsychologische Test-Scores • Bewertung des Wachstums und der Entwicklung • Abbruch der Therapie der Harnstoffzyklusstörung oder Wechsel der Medikation 	<p>gestartet</p>	<p>Register. Geplanter finaler Bericht: 2026</p>

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
<p>Eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Parallelgruppen-Studie zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Ammoniumkontrolle unter RAVICTI (Glycerolphenylbutyrat (GBP) Flüssigkeit zur oralen Einnahme und Natriumphenylbutyrat (NaPBA) Therapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, welche bisher nicht mit Phenylbutyrat behandelt wurden (Studiennummer HPN-100-021)</p> <p>Kategorie: 4</p>	<p>Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Kontrolle des Ammoniumhaushalts von bzw. durch RAVICTI und Natriumphenylbutyrat (NaPBA) bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, welche zur Zeit nicht mit Phenyl-essigsäure Prodrugs behandelt werden oder wurden.</p>	<p>Endpunkte:</p> <p><i>Primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgsrate der Behandlung am Ende der initialen Behandlungsphase (EITP) <p><i>Weitere Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen • Schmeckhaftigkeit der Prüfsubstanz • Abbruch der Behandlung aufgrund jeglicher Ursache • Medikamentenvorliebe • morgendlicher/nüchterner Ammoniumspiegel an Tag 7 der Beendigung der Übergangsphase (ETPD7) • Jahreshäufigkeit hyperammonämischer Krisen (HAC) • Erhebung der Lebens- 	geplant	Dezember 2020

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
		<p>qualität anhand des EQ-5D-5L Gesundheitsstatus</p> <p>Langfristige Sicherheit/ Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahreshäufigkeit hyperammonämischer Krisen (HAC) <p>Veränderungen in der Skala für den klinischen Gesamteindruck CGI (Prüfarzt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen/Bewertung unerwünschter Ereignisse • Klinische Standard-Laboruntersuchungen • Aminosäureprofil • Häufigkeit von Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Neurophysiologische Bewertung: Verhaltens- 		

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
		Checkliste für Kinder (CBCL), Verhaltens-Checkliste für Erwachsene (ABCL), Selbsteinschätzung von Erwachsenen (ASR) <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L <i>Pharmakokinetische Untersuchungen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • PK-PBA, PAA und PAGN • Urinausscheidungen von PAGN 		
Europäisches Post-Marketing Register für RAVICTI in Zusammenarbeit mit dem E-IMD (HZNP-RAV-401) Kategorie: 1	Zusätzlich zu Daten, die bereits durch das E-IMD gesammelt werden, wird das Register Information zur langfristigen Sicherheit von RAVICTI, zur Inzidenz und Art von Krebserkrankungen in der Patientenpopulation, Toxizität von PAA, der Anwendung bei	<ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Sicherheit • Karzinogenität • Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat) • Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 	wird gestartet	Finaler Studienbericht geplant für Ende Juli 2030

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
	<p>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und der Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sammeln.</p> <p>Das Register wird des Weiteren die Sicherheit und Effektivität von RAVICTI bei Patientengruppen adressieren, die bisher nicht in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen wurden. Das Register wird auch pädiatrische Patienten einschließen.</p> <p>Es ist geplant, insgesamt ungefähr 200 Patienten in das Register einzuschließen (100 mit RAVICTI behandelte Patienten und eine Vergleichsgruppe mit 100 Patienten, die mit</p>			

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

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Sicherheitsbedenken, die adressiert werden	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischenberichts oder finalen Studienberichts (geplant oder tatsächlich)
	anderen Stickstoff-fängern behandelt werden).			
a: Protokoll HPN-100-009 wurde konzipiert, um das PDCO PIP Agreement zu adressieren. (EMA-000297-PIP02-12M01)				

Tabelle 3-31: Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Effekte auf den Gastrointestinaltrakt	<p>SmPC, Kapitel 4.8</p> <p>Häufige Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts.</p> <p>Flatulenz, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz.</p> <p>Seltene unerwünschte gastrointestinale Arzneimittelwirkungen.</p> <p>Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhldrang, Oberbauchschmerzen und/oder Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis</p>	Keine
Toxizität des aktiven Metaboliten PAA (Phenylacetat)	<p>SmPC, Kapitel 4.2</p> <p><u>Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma</u></p> <p>Symptome von Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohen Ammoniakspiegel oder interkurrente Erkrankungen können Zeichen einer Phenyllessigsäure (PAA)-Toxizität sein (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC, PAA-Toxizität). Deshalb kann die</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Messung der PAA- und PAGN-Spiegel im Plasma zur Steuerung der Dosierung nützlich sein. Es wurde beobachtet, dass das Verhältnis zwischen PAA und PAGN im Plasma (beide gemessen als µg/ml) bei Patienten ohne PAA-Akkumulation generell weniger als 1 ist. Bei Patienten mit einem PAA-PAGN-Verhältnis von über 2,5 kann eine weitere Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis die PAGN-Bildung nicht erhöhen, da die Konjugatreaktion gesättigt ist, selbst wenn die PAA-Konzentrationen im Plasma erhöht werden. In diesen Fällen kann eine Erhöhung der Dosishäufigkeit zu einem niedrigeren PAA-Spiegel im Plasma und PAA-PAGN-Verhältnis führen. Wenn die Glycerolphenylbutyrat-Dosis geändert wird, müssen die Ammoniakspiegel eng kontrolliert werden.</p> <p><u>Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin</u></p> <p>U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern und um die Compliance zu beurteilen. Jedes über 24 Stunden ausgeschiedene Gramm U-PAGN deckt Abfall-Stickstoff ab, der aus 1,4 g diätetischem Eiweiß gebildet wurde. Wenn die U-PAGN-Ausscheidung nicht ausreicht, um die tägliche diätetische Eiweißaufnahme abzudecken und der Ammoniak-Nüchternspiegel mehr als der Hälfte der empfohlenen ONG entspricht, sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis nach oben korrigiert werden. Für den Umfang der Dosisanpassung sollte die Menge des nicht abgedeckten diätetischen Eiweißes berücksichtigt werden, angezeigt durch den 24-Stunden-U-PAGN-Spiegel und die geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis, die pro Gramm aufgenommenen diätetischen Eiweißes erforderlich ist.</p> <p>Punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter den folgenden Spiegeln können auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels und/oder eine</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>fehlende Compliance hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten unter einem Alter von 2 Jahren • 7000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten im Alter von >2 Jahren mit einer KOF von ≤1,3 • 5000 Mikrogramm (µg/ml) bei Patienten im Alter von >2 Jahren mit einer KOF von >1,3 <p>Wenn punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter diese Spiegel fallen, ist die Compliance mit dem Arzneimittel und/oder die Wirksamkeit der Anwendung des Arzneimittels (z. B. über eine Ernährungssonde) zu beurteilen und eine Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis bei behandelungstreuen Patienten zu erwägen, um eine optimale Ammoniakkontrolle (innerhalb der normalen Grenzen für Patienten unter einem Alter von 2 Jahren und weniger als der Hälfte der ONG bei älteren Patienten im Nüchternzustand) zu erreichen.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.4 <u>Neurotoxizität</u></p> <p>Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.</p>	

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Es wurde gezeigt, dass Glycerolphenylbutyrat und/oder seine Metaboliten, PAA und PBA, <i>in-vivo</i> schwache Induktoren des CYP3A4-Enzyms sind. Die <i>In-vivo</i>-Exposition mit Glycerolphenylbutyrat hat zu einer herabgesetzten systemischen Exposition mit Midazolam von ungefähr 32 % und zu einer vermehrten Exposition mit dem 1-Hydroxy-Metaboliten von Midazolam geführt, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Dosierung mit Glycerolphenylbutyrat zu einer CYP3A4-Induktion führt. Das Potenzial für die Wechselwirkung von Glycerolphenylbutyrat als CYP3A4-Induktor und Mittel, die vorwiegend über den CYP3A4-Pfad metabolisiert werden, ist möglich. Deshalb können therapeutische Wirkungen und/oder Metabolitspiegel von Arzneimitteln, einschließlich einiger oraler Kontrazeptiva, die Substrate für dieses Enzym sind, nach der gleichzeitigen Anwendung mit Glycerolphenylbutyrat reduziert sein, und ihre vollständige Wirkung kann nicht garantiert werden.</p> <p>Andere Arzneimittel wie Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol und Probenecid könnten potenziell Ammoniumspiegel beeinflussen, s. Abschnitt 4.4 der SmPC.</p> <p>Die Wirkung von Glycerolphenylbutyrat auf CYP-Isoenzym 2C9 und das Potenzial einer Wechselwirkung mit Celecoxib wurde in Menschen untersucht, ohne dass Belege für eine Wechselwirkung beobachtet wurden.</p> <p>Wirkungen von Glycerolphenylbutyrat auf andere CYP-Isoenzyme wurden nicht beim Menschen untersucht und können nicht ausgeschlossen werden. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Ammoniak betreffend)	<p>SmPC, Kapitel 4.4</p> <p><i><u>Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen</u></i></p> <p><i>Kortikosteroide</i></p> <p>Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zum Abbau von Körpereweiß führen und die Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn Kortikosteroide und Glycerolphenylbutyrat gleichzeitig angewendet werden.</p> <p><i>Valproinsäure und Haloperidol</i></p> <p>Hyperammonämie kann durch Haloperidol und Valproinsäure induziert werden. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn die Anwendung von Valproinsäure und Haloperidol bei UCD-Patienten erforderlich ist.</p> <p><i>Probenecid</i></p> <p>Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>SmPC, Kapitel 4.2</p> <p><i><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></i></p> <p>Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlene Dosisbereichs (4,5 ml/m²/Tag) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein. (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).</p> <p>SmPC, Kapitel 5.2 <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>In einer Studie mit Patienten mit klinisch dekompenzierter Zirrhose und hepatischer Enzephalopathie (Child-Pugh B und C) war die mittlere C_{max} von PAA 144 µg/ml (Bereich: 14 bis 358 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 6 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich, während die mittlere C_{max} von PAA 292 µg/ml (Bereich: 57 bis 655 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 9 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich betrug. Das Verhältnis der Mittelwerte für PAA zu PAGN bei allen Patienten, die mit 6 ml BID dosiert wurden, reichte von 0,96 bis 1,28 und für Patienten, die mit 9 ml zweimal täglich dosiert wurden, reichte es von 1,18 bis 3,19. Nach mehreren Dosen war eine PAA-Konzentration von > 200 µg/l mit einem Verhältnis der Plasmakonzentrationen von PAA zu PAGN von über 2,5 assoziiert.</p> <p>Diese Befunde deuten allesamt darauf hin, dass die Konversion von PAA zu PAGN bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gestört sein kann und dass ein Verhältnis von PAA zu PAGN von > 2,5 Patienten mit Risiko für erhöhte PAA-Spiegel identifiziert.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung bei Patienten	SmPC, Kapitel 4.2	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Es wurden keine Studien mit UCD-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt; die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. RAVICTI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vorzugsweise bei der geringsten Dosis beginnen und bleiben, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel im Blut erforderlich ist.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.4</p> <p><u>Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen</u></p> <p><i>Probenecid</i></p> <p>Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.</p> <p>SmPC, Kapitel 5.2</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Die Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich derer mit Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) oder Patienten mit Hämodialyse, wurde nicht untersucht.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung während der Schwangerschaft	<p>SmPC, Kapitel 4.4</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>RAVICTI sollte während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Glycerolphenyl-</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>butyrat erforderlich, siehe Abschnitt 4.6 der SmPC.</p> <p>SmPC, Kapitel 4.6 <i>Schwangerschaft</i></p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung während der Stillzeit	<p>SmPC, Kapitel 4.6 <i>Stillzeit</i></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Glycerolphenylbutyrat oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verzichtet werden soll bzw. ob die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Überdosierung	<p>SmPC, Kapitel 4.9</p> <p>PAA, der aktive Metabolit von Glycerolphenylbutyrat, ist mit Zeichen und Symptomen von Neurotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 4.4) und könnte bei Patienten akkumulieren, die eine Überdosis erhalten. Im Fall einer Überdosis sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und der Patient sollte auf alle Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Karzinogenität	<p>SmPC, Kapitel 5.3 <i>Karzinogenese</i></p>	Keine

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Glycerolphenylbutyrat hatte bei männlichen und weiblichen Ratten bei klinischen Expositionswerten keine Auswirkung auf die Fertilität oder reproduktive Funktion ; bei oralen Dosen von bis zu ungefähr dem Siebenfachen der Dosis bei erwachsenen Patienten wurde jedoch sowohl eine maternale als auch eine männliche Toxizität beobachtet, und die Anzahl der nicht lebensfähigen Embryos war erhöht.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
<p>Zulassungsüberschreitende Anwendung (<i>off label use</i>)</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.1 <u>Anwendungsgebiete</u></p> <p>RAVICTI wird als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>Urea Cycle Disorders</i>, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH) angewendet, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.</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> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
<p>Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler</p>	<p>SmPC, Kapitel 4.4 <u>Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption</u></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Malabsorption	<p>Exokrine Pankreasenzyme hydrolysieren Glycerolphenylbutyrat im Dünndarm und trennen den aktiven Bestandteil, Phenylbutyrat, von Glycerol. Dieser Vorgang ermöglicht es, dass Phenylbutyrat in den Kreislauf resorbiert wird. Wenige oder fehlende Pankreasenzyme oder Darmerkrankungen mit Folge einer Fett-Malabsorption können zu einer reduzierten oder fehlenden Verdauung von Glycerolphenylbutyrat und/oder Resorption von Phenylbutyrat und einer verminderten Kontrolle des Ammoniaks im Plasma führen. Bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption sollten die Ammoniakspiegel eng überwacht werden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung bei unreifen Frühgeborenen und Neugeborenen	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>Kinder und Jugendliche</u> <i>Kinder > 2 Monate bis zum Alter von 2 Jahren</i> Bisher verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 der SmPC beschrieben.</p> <p><i>Kinder von der Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten</i> Nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für diese Altersgruppe nicht erwiesen ist.</p> <p>SmPC, Kapitel 5.2 <u>Kinder und Jugendliche</u> Pharmakokinetische Populations-Modelle und -Dosierungssimulationen weisen darauf hin, dass die Körperoberfläche die signifikanteste Kovariate ist, die die Variabilität der PAA-Clearance erklärt. Die PAA-Clearance war 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h und 24,4 l/h für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von ≤ 2, 3 bis 5, 6 bis 11 und 12 bis 17 Jahren. In 7 pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren, die RAVICTI für bis zu</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>12 Monate erhalten haben, stieg die PAA-, PBA- und PAGN-Konzentration während der Behandlungsphase nicht an und die medianen PAA-, PBA- und PAGN-Konzentrationen waren in diesen Patienten insgesamt ähnlich zu denen, die in älteren pädiatrischen Altersgruppen beobachtet wurden.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Anwendung bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)</u></p> <p>In die klinischen Studien mit RAVICTI wurden nicht genügend Studienteilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren aufgenommen, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Studienteilnehmer. Generell sollte die Dosisauswahl für ältere Patienten mit Vorsicht erfolgen und normalerweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnen, um die größere Häufigkeit einer herabgesetzten Funktion von Leber, Niere oder Herz, von Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien widerzuspiegeln.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)-Mangel	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel sind nicht erwiesen.</p> <p>Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	Keine
Anwendung bei Harnstoffzyklusstörungen des Subtyps CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-	<p>SmPC, Kapitel 4.2 <u>N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel</u></p>	Keine

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Mangel	Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthetase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel sind nicht erwiesen. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	
Langfristige Sicherheit	Spezifische Informationen, die über die herkömmlichen Anforderungen hinausgehen, sind nicht erforderlich. Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.	Keine

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

Nicht zutreffend.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. 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.
2. Horizon Pharma (2017): EU Risk Management Plan RAVICTI 1.1 g/ml oral liquid. Version 5.0.