

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

*Harnstoffzyklusstörungen
(Urea Cycle Disorders; UCDs)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	27
4.2.5.3 Meta-Analysen	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	41
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	49
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	50
4.3.2 Weitere Unterlagen	50
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	55
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	55
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	56
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	63
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	78
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.3.2	Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln – weitere Untersuchungen	80
4.3.2.3.3.3	Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.4	Wachstum und Entwicklung – weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.3.5	Sicherheit – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	117
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	121
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	121
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	121
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	126
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	127
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	127
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	127
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	128

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	128
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	131
4.7	Referenzliste.....	131
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	135
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	140
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	143
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	145
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	150
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	162

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Informationsbeschaffung	12
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Informationsbeschaffung	20
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	48
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-23: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	58
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-33: Auflistung der Begleitmedikamente, die mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten	68
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische und Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen	70
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HPN-100-009, Safety Population)	71
Tabelle 4-36: Nähere Informationen über die Studienteilnahme (u.a. Einschluss, Dauer, Abbruchgründe) aller eingeschlossenen Patienten der Studie HPN-100-009.....	74
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Mortalität“ – weitere Untersuchungen	78
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – weitere Untersuchungen	78
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“ – weitere Untersuchungen	80
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“ – weitere Untersuchungen	81
Tabelle 4-41: Patienten ohne unkontrollierte Ammoniakspiegel im Beobachtungszeitraum – weitere Untersuchungen.....	85

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-43: Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Wachstum und Entwicklung“ – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-45: Körpergewicht – weitere Untersuchungen	91
Tabelle 4-46: Körpergröße – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-47: Kopfumfang – weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-48: Körperoberfläche – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-49: BMI – weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftraten, nach SOC, PT und Schweregrad – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC, PT und Schweregrad – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	126
Tabelle 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	136
Tabelle 4-58: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	137
Tabelle 4-59: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library.....	138
Tabelle 4-60: Recherche im Studienregister Clinical Trials	140
Tabelle 4-61: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials.....	140
Tabelle 4-62: Recherche im Studienregister ICTRP der WHO	141
Tabelle 4-63: Recherche im Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder.....	141
Tabelle 4-64: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer der bibliographischen Literaturrecherche.....	143
Tabelle 4-65: Ein- und Ausschluss von Studien aus der Recherche in Studienregistern.....	145
Tabelle 4-66: Studiendesign und Methodik für Studie HPN-100-009.....	150
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-009	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	49
Abbildung 4-3: Mittlere (\pm Standardabweichung) normierte Ammoniakspiegel im Studienverlauf – weitere Untersuchungen. Fehlerbalken: Standardabweichung für die gesamte Population (0 – < 2 Monate). Nicht vollständig dargestellte Standardabweichungen: 139,28 (B) und 106,45 (M4). M24: Monat 24 oder Ende der Behandlung, wenn dieses vor Monat 24 lag. B: Baseline; D: Tag; M oder m: Monat; SD: Standardabweichung.	84
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie HPN-100-009	161

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARG	Arginase
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>
CBC	<i>Complete blood count</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CITRIN-Mangel	Citrullinämie Typ 2
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DDE	<i>Drug Dictionary Enhanced</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
E-IMD	<i>European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Disease</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOT	<i>End of treatment</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
G/NG/NJ	<i>Gastric, nasogastric, nasojejunal</i>

HAC	<i>Hyperammonaemic Crisis</i>
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
i. v.	Intravenös
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NaBZ	Natriumbenzoat
NAGS	N-Acetylglutamat-Synthetase
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
PAA	Phenylacetat
PAGN	Phenylacetylglutamin
PBA	Phenylbutyrat
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SOC	Systemorganklasse
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UCD	<i>Urea Cycle Disorder</i> (Defekt des Harnstoffzyklus)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>

VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHI ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. Diese Bewertung ist für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von ≥ 2 Monaten mit Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bereits erbracht worden [1]. Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers bezieht sich daher ausschließlich auf Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten, die aufgrund der Erweiterung des Anwendungsgebiets des Fertigarzneimittels RAVICTI auf alle Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (unabhängig von deren Alter) vom 18.12.2018 erstmals mit Glycerolphenylbutyrat behandelt werden können.

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat erfolgt auf Basis der die Zulassungserweiterung von RAVICTI begründenden Studie HPN-100-009, in die 16 Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen eingeschlossen wurden. Während einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden keine weiteren relevanten Datenquellen identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Informationsbeschaffung

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>) einschließlich Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und Ornithin-Translokase (HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.	Population nicht wie definiert	Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet
2	Intervention	Glycerolphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion (gegebenenfalls zusätzliche Nahrungsergänzungsmittel wie essentielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel)	Intervention nicht wie definiert	Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	-	

4	Endpunkte	Es wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit)	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. die Verlängerung der Überlebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit).
5	Studientyp	Keine Einschränkung	-	
6	Studien-dauer	Keine Einschränkungen	-	
7	Publikations-typ	Publikation mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (als Studienbericht, Volltext-publikation oder in Studien-registern)	Keine Ergebnisse verfügbar; Review-Artikel, Kongress-poster, Abstract, Keine Primär-publikation	

ARG: Arginase 1; ASL: Argininosuccinat-Lyase; ASS: Argininosuccinat-Synthetase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Carbamoylphosphat-Synthetase 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HHH: Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom; OTC: Ornithin-Transcarbamylase; VerfO: Verfahrensordnung

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

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Nutzendossier eingeschlossenen einarmigen Studie HPN-100-009 erfolgt anhand der Tabelle nach TREND (Anhang 4-E).

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) anhand der Kriterien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität, die unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat beobachtet wurden. Zu diesem Zweck werden alle Ergebnisse der Studie HPN-100-009 deskriptiv dargestellt. In der Studie wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität / Verlängerung des Überlebens, Morbidität / Verbesserung des Gesundheitszustands sowie Sicherheit / Verringerung von Nebenwirkungen erhoben. Die Endpunktkategorie Mortalität wurde in der

Studie HPN-100-009 durch den Endpunkt „Gesamtrate der Todesfälle“, die Kategorie Morbidität durch die Endpunkte „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“, „Hyperammonämische Krisen“ sowie „Wachstum und Entwicklung“ und die Kategorie Sicherheit durch den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ inklusive dessen weiteren Spezifizierungen abgebildet.

Auf Grundlage der einzigen für die Nutzenbewertung relevanten Studie HPN-100-009 ist die Durchführung von Meta-Analysen, Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen nicht sinnvoll möglich. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten erfolgt ausschließlich anhand der die Zulassung begründenden Studie HPN-100-009.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtrate der Todesfälle

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

Morbidität

Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln

Alle 16 eingeschlossenen Patienten (100,0 %) wurden gemäß der Einschätzung des jeweils behandelnden Prüfarztes erfolgreich und mit kontrollierten Ammoniakspiegeln auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Kein Patient hatte in der Umstellungsperiode mit einer Hyperammonämie assoziierte Anzeichen oder Symptome. In der Sicherheitserweiterung wurden zu allen Messzeitpunkten der Studie bei mehr als 50 % der Patienten Ammoniakspiegel < 100 µmol/l und keine Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise festgestellt. Am geringsten war der Anteil an Patienten mit Ammoniakspiegeln < 100 µmol/l und ohne klinische Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise mit 57,1 % (8 von 14 Patienten) nach dem dritten Behandlungsmonat.

Der mediane normierte Baseline-Ammoniakspiegel betrug 52,4 µmol/l (Mittelwert ± SD = 94,3 ± 139,28 µmol/l, Spanne von 15 bis 600 µmol/l). Am Ende der Umstellungsperiode war der mediane normierte Ammoniakspiegel auf 51,2 µmol/l und der mittlere normierte Ammoniakspiegel auf 50,4 ± 25,65 µmol/l gesunken. In Bezug auf den Baseline-Mittelwert wurde bei allen Visiten sowohl in der Umstellungsperiode als auch in der Sicherheitserweiterung eine Reduktion des Ammoniakspiegels festgestellt.

Hyperammonämische Krisen

Während der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat wurden hyperammonämische Krisen in der Studie HPN-100-009 vollständig vermieden. In der Sicherheitserweiterung trat bei 3 von

16 Patienten (18,8 %) eine hyperammonämische Krise und bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) zwei hyperammonämische Krisen auf. Im Vergleich zum Zeitraum vor Einschluss in die Studie verringerte sich die Rate der hyperammonämischen Krisen in den ersten 6 Monaten der Sicherheitserweiterung von 0,017 pro Tag und Patient (1 hyperammonämische Krise alle 59 Tage) auf 0,003 pro Tag und Patient (1 hyperammonämische Krise alle 333 Tage).

Wachstum und Entwicklung

Zu Baseline und bei der Visite am Ende der Umstellungsperiode wurden bei den Patienten bezüglich des Körpergewichts und der Körpergröße Werte gemessen, die über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen. Ab der ersten Visite der Sicherheitserweiterung wurden hingegen bezüglich dieser beiden Parameter stets Werte gemessen, die unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen. Eine ähnliche Entwicklung wurde bezüglich des Kopfumfanges beobachtet.

Hinsichtlich der Körperoberfläche lagen die Patienten während der Beobachtungszeit meist über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Geschlecht und Alter. Die Abweichung war jedoch größtenteils gering. Der BMI lag bei allen Visiten im ersten halben Jahr (bis Monat 6) der Behandlung unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht und danach darüber.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat bei allen 16 der 16 eingeschlossenen Patienten (100 %) mindestens ein TEAE auf, wobei bei 10 der 16 Patienten (62,5 %) mindestens ein TEAE auftrat, das nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten bei jeweils ≥ 50 % der eingeschlossenen Patienten TEAE auf. Die TEAE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ umfassten in erster Linie die PT „gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Erbrechen“, „Diarrhö“, „Windeldermatitis“ und „Ausschlag“. Infektionen betrafen am häufigsten die oberen Atemwege, während die häufigste Stoffwechselstörung die Hyperammonämie war. Ein Patient (6,3 %) brach die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat aufgrund eines TEAE (persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Schweregrad 1) ab.

Bei 11 der 16 Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes TEAE auf (68,8 %), von denen jedoch keines in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Die meisten Patienten, bei denen ein schwerwiegendes TEAE auftrat, waren von TEAE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8 von 16 Patienten; 50,0 %) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (6 von 16 Patienten; 37,5 %) betroffen. Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ waren

hauptsächlich von Hyperammonämien betroffen, die als SUE erfasst werden sollten, wenn sie zur Hospitalisierung des betroffenen Patienten führten.

Die meisten TEAE, die in der Studie auftraten, waren mild (Grad 1; 123 Ereignisse) oder moderat (Grad 2; 54 Ereignisse). Bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) war das schwerste aufgetretene TEAE ein TEAE mit Schweregrad 1, bei 8 von 16 (50,0 %) Patienten ein TEAE mit Schweregrad 2 und bei 6 von 16 Patienten (37,5 %) ein TEAE mit Schweregrad 3. Die häufigsten TEAE des Schweregrads 3 waren Hyperammonämien. Schwere Hyperammonämien traten bei 3 Patienten auf, wobei 2 Patienten 2 schwere Hyperammonämien hatten, sodass insgesamt 5 Ereignisse erfasst wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei Glycerolphenylbutyrat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten durch die Europäische Kommission erfolgte am 26.11.2015. Um den Nutzen und das Risiko von Glycerolphenylbutyrat bei jüngeren Patienten einschätzen zu können, wurden von der EMA ergänzende Studiendaten angefordert, da Patienten in dieser Altersgruppe häufig besonders stark von den Symptomen einer Harnstoffzyklusstörung betroffen sind und unklar war, ob das Verdauungssystem von Neugeborenen den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat in dem zur Sicherstellung der Wirksamkeit notwendigen Maß verstoffwechseln kann [2]. Die Ergebnisse der Studie HPN-100-009 zeigen, dass Glycerolphenylbutyrat auch bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen geeignet ist, um den Ammoniakspiegel zu kontrollieren und hyperammonämische Krisen zu vermeiden. Das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs scheint zudem bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit dem bei älteren Patienten grundsätzlich vergleichbar zu sein. Insgesamt kommt das CHMP zu dem Schluss, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten vergleichbar mit dem bei älteren Patienten sind [3].

Auch Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten profitieren daher von den patientenrelevanten Vorteilen, die eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bei älteren Patienten im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen (hauptsächlich Natriumphenylbutyrat) aufweist. Dies sind im Einzelnen:

- Erhebliche Reduktion der Natrium- und Volumenbelastung. Da Glycerolphenylbutyrat natriumfrei ist, besteht im Zusammenhang mit der Gabe nicht die Gefahr von Hybernatriämie, Hypervolämie, Hypokaliämie oder einer Störung des Säure-Basen-Haushalts. Diese Ereignisse wurden dementsprechend in der Studie HPN-100-009 auch nicht beobachtet.

- Flüssige und geschmacksneutrale Darreichungsform. Im Vergleich zu den sehr bitteren und als Tabletten oder Granulat vorliegenden Therapiealternativen kann Glycerolphenylbutyrat auch bei Neugeborenen oral ohne den Zusatz größerer Flüssigkeitsmengen verabreicht werden. Dadurch wird die Darreichung vereinfacht und unerwünschte Ereignisse wie das Erbrechen der Medikation und damit verbundene unabsichtliche Unter- oder Überdosierungen vermieden, die im Zusammenhang mit der Aufnahme großer Wirkstoff- und Flüssigkeitsmengen stehen. Die Verwendung von Nasogastralsonden und perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonden (PEG-Sonden), die aufgrund der geschilderten Schwierigkeiten bei der Verabreichung der vorhandenen Therapiealternativen häufig notwendig ist, kann zudem durch die direkte Einstellung auf Glycerolphenylbutyrat erheblich reduziert oder vermieden werden.
- Umwandlung in den aktiven Metaboliten im Dünndarm und dadurch bedingte langsamere und kontinuierlichere Absorption des Wirkstoffs. Es resultiert eine gleichmäßigere Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselendpunkte, eine bessere/stabilere Kontrolle der Ammoniak-Blutwerte über den Tag und eine Verringerung der hyperammonämischen Ereignisse. Aufgrund dieser günstigen Eigenschaften ist in der Langzeittherapie mit einer Verringerung von krankheitsbedingten Komplikationen und einer besseren körperlichen und geistigen Entwicklung der Kinder zu rechnen.
- Vermeiden des unangenehmen Körpergeruchs (Odor), der unter einer Alternativtherapie mit Natriumphenylbutyrat häufig ist und von den Betroffenen sowie deren Umfeld als eine starke emotionale Belastung wahrgenommen wird.

Im Vergleich zu den bisher für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten verfügbaren Therapieoptionen besteht daher ein Zusatznutzen für Glycerolphenylbutyrat im Wesentlichen hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch die verbesserte Ammoniakkontrolle und die damit einhergehende Vermeidung hyperammonämischer Krisen und Langzeitfolgen für Wachstum und Entwicklung der Patienten, einer Vermeidung von Nebenwirkungen durch die aufgrund der flüssigen, geschmacksneutralen und kleinvolumigeren Darreichungsform verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität, die sich aus den genannten Vorteilen bezüglich des Gesundheitszustands und des Nebenwirkungsprofils sowie der Vermeidung der Anlage von Nasogastral- oder PEG-Sonden ergibt.

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

jedoch aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse zu den patientenrelevanten Vorteilen von Glycerolphenylbutyrat mindestens das Ausmaß beträchtlich hat.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

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. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Dieser Nachweis ist für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von ≥ 2 Monaten mit Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bereits erbracht worden [1]. Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers bezieht sich daher ausschließlich auf Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten, die aufgrund der Erweiterung des Anwendungsgebiets des Fertigarzneimittels RAVICTI auf alle Patienten mit

Harnstoffzyklusstörungen vom 18.12.2018 erstmals mit Glycerolphenylbutyrat behandelt werden können.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Todesfälle“), Morbidität („Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“, „hyperammonämische Krisen“, „Wachstum und Entwicklung“, und Sicherheit („unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“).

Für die Bewertung wurde die offene, einarmige Zulassungsstudie HPN-100-009 herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie mit 16 Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten und einer Studiendauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren (Sicherheitserweiterung). In dieser Studie erhielten die Patienten in Abhängigkeit des Fütterungsschemas der Säuglinge 3- bis 6-mal täglich Glycerolphenylbutyrat.

Die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat erfolgt auf Basis der die Zulassungserweiterung von RAVICTI begründenden Studie (HPN-100-009). Um die Vollständigkeit der Evidenzgrundlage sicherzustellen, wird dennoch eine systematische Literaturrecherche nach klinischen Studien mit Glycerolphenylbutyrat durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Informationsbeschaffung

Nr.	Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (<i>urea cycle disorders</i>) einschließlich Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und Ornithin-Translokase (HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion	Population nicht wie definiert	Patientenpopulation gemäß Anwendungsgebiet

		und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.		
2	Intervention	Glycerolphenylbutyrat täglich + diätetische Eiweißrestriktion (gegebenenfalls zusätzliche Nahrungsergänzungsmittel wie essentielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorien-ergänzungsmittel)	Intervention nicht wie definiert	Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkungen	-	
4	Endpunkte	Es wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit)	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. die Verlängerung der Überlebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit).
5	Studientyp	Keine Einschränkung	-	
6	Studien-dauer	Keine Einschränkungen	-	
7	Publikations-typ	Publikation mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (als Studienbericht, Volltext-publikation oder in Studien-registern)	Keine Ergebnisse verfügbar; Review-Artikel, Kongress-poster, Abstract, Keine Primär-publikation	
ARG: Arginase 1; ASL: Argininosuccinat-Lyase; ASS: Argininosuccinat-Synthetase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Carbamoylphosphat-Synthetase 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HHH: Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom; OTC: Ornithin-Transcarbamylase; Verfo: Verfahrensordnung				

Studien, die alle der vorab festgelegten Einschlusskriterien erfüllten, wurden als Evidenz zur Nutzenbewertung herangezogen. Dabei gelten die Einschlusskriterien für die gesamte Studienpopulation als erfüllt, wenn mindestens 80 % der Patienten die Kriterien erfüllen. Doppelpublikationen (Duplikate) ohne relevante Zusatzinformationen wurden ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Das vorliegende Dossier beschreibt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffs Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) als Zusatztherapie gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten.

Die bibliographische Literaturrecherche dient der Identifikation verfügbarer Evidenz mit dem Wirkstoff im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Sie erfolgte am 11.12.2018 in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid sowie in der Datenbank der Cochrane-Gesellschaft.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Diese sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben. Die Suchstrategien kombinieren synonyme Bezeichnungen des Wirkstoffs Glycerolphenylbutyrat und den Handelsnamen als Freitext. Schlagworte waren in den Literaturdatenbanken nicht verfügbar. Eine Einschränkung auf die Indikation oder den Studientyp wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten. Neben randomisierten kontrollierten Studien kann somit auch weitere Evidenz hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung identifiziert werden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 13.12.2018 eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Ziel war die Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) als Zusatztherapie gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten herangezogen werden können.

Die Registerrecherche wurde nach den Vorgaben des G-BA auf den folgenden Portalen durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials-Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry-Plattform der WHO (WHO ICTRP)
- „Klinische Prüfungen“ auf dem Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (PharmNet.Bund)

Für jedes Register wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert. Diese sind in Anhang 4-B detailliert dargestellt. Die Suchstrategien kombinieren synonyme Bezeichnungen des Wirkstoffs Glycerolphenylbutyrat und den Handelsnamen. Eine Einschränkung auf die Indikation oder den Studientyp wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten. Neben randomisierten kontrollierten Studien kann somit auch weitere Evidenz hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung identifiziert werden.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Liste der Treffer wurde anhand der vordefinierten Kriterien (siehe 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Zum Einschluss der Publikationen in den Evidenzpool mussten diese alle prädefinierten Kriterien erfüllen. Die Bewertung erfolgte zunächst anhand des Titels und Abstracts. War eine eindeutige Bewertung anhand von Titel und Abstract nicht möglich, wurden für die betreffenden Publikationen die Volltexte zur Bewertung herangezogen. Publikationen, die aufgrund des Volltextes ausgeschlossen wurden, sind unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden die abweichenden Einschätzungen diskutiert und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der in diesem Dossier herangezogenen Studie wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F vorgenommen. Die jeweilige Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Auf der Basis der Angaben im Studienbericht der Studie HPN-100-009 (Alter 0 bis < 2 Monate) wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Nähere Angaben zu Design und Durchführung der Studie wurden im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von TREND aufgeführt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Dossier wird die eingeschlossene Studie HPN-100-009 anhand Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der Patienten und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert. Darüber hinaus werden die krankheitsspezifische Therapie und die Begleitmedikation dargestellt.

Die Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten („Alter“, „Geschlecht“, „Ethnizität“, „Rasse“, „Durchschnittliche Größe“, „Durchschnittliche Gewicht“, Baseline BMI“, „Durchschnittliche Kopfumfang“ und „Körperoberfläche“), durch Krankheitscharakteristika („Diagnose der Harnstoffzyklusstörung“, „Beginn der Harnstoffzyklusstörung“, „Präsentation der Harnstoffzyklusstörung“, „Diagnose (Methode)“, „Behandlung der Harnstoffzyklusstörung“) und Informationen zu Familienanamnese und Sondengebrauch beschrieben.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für Patienten im Alter von < 1 Monat, Patienten im Alter von 1 bis 2 Monaten und für die gesamte Studienpopulation (Alter 0 bis 2 Monate) beschrieben und mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wird in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Mortalität

Todesfälle

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

Morbidität

Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln

Harnstoffzyklusstörungen zeichnen sich durch eine toxische Akkumulation des Ammoniaks im Blut (Hyperammonämie) und im Gehirn der betroffenen Patienten aus, die in der Folge zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann. Die akute Hyperammonämie (Grenzwert: $\geq 100 \mu\text{mol/l}$) ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der schnell zum Tod führen kann. Sie ist definiert als ein Überschreiten der Referenzbereiche der Ammoniakkonzentration im Blut bei gleichzeitiger Symptomatik, welche altersabhängig verschieden und in der Regel unspezifisch ausfallen kann. Häufige Symptome sind Krampfanfälle, Erbrechen, Multiorganversagen oder Bewusstseinsstörungen [4, 5]. Von einer chronischen Hyperammonämie spricht man, wenn stetig Ammoniakkonzentrationen bis zu $200 \mu\text{mol/l}$ ohne klinische Zeichen einer akuten Hyperammonämie vorliegen [6]. Sie verursacht psychische und neurologische

Veränderungen, die sich in einer Verwirrung, Desorientierung oder in Stimmungsschwankungen manifestieren können. Darüber hinaus zeigen sich Symptome wie zum Beispiel abdominale Schmerzen, migräneartige Kopfschmerzen, eine verzögerte Entwicklung des Nervensystems oder eine geistige Retardierung. Die chronische Hyperammonämie besitzt einen episodischen Charakter der Zeichen und Symptome [4, 5].

Bei Kindern manifestieren sich die Veränderungen der exekutiven Funktion in der Schwierigkeit der Planung sowie der flexiblen Anpassung von situations- und zielorientierten Handlungen, die einen signifikanten Einfluss auf die alltägliche Funktionsfähigkeit haben [7].

Daraus folgt, dass die Kontrolle des Blutammoniakspiegels das Hauptziel der akuten als auch der chronischen Behandlung der Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung ist [8].

Historische Daten zum Krankheitsverlauf vor Behandlungsmöglichkeit einer Harnstoffzyklusstörung zeigen eine deutliche Korrelation zwischen dem Ammoniak-Plasmaspiegel und der Morbidität und Mortalität [9-12]. Unterstützt werden diese Aussagen durch die Publikation von Lee et al., welche einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels (ULN) und der Kontrolle der Symptomatik auf der Basis umfassender Daten nachweisen konnten (siehe auch Abschnitt 4.5.4) [13]. Zum einen stieg die Anzahl der Patienten mit hyperammonämischen Krisen (HAC) proportional zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels (ULN). Zum anderen waren der Zeitraum bis zur ersten HAC signifikant kürzer und das Risiko von HAC signifikant größer bei Patienten mit einem Ammoniak-Nüchternspiegel $\geq 1,0$ ULN als bei Patienten mit Nüchternspiegeln $< 0,5$ ULN. Dieses gesteigerte Risiko war noch ausgeprägter, wenn Patienten unter 6 Jahren (bei denen Nüchternspiegel schwer erhebbare waren) aus den Analysen herausgenommen wurden. Weiterhin korrelierte die kumulative Rate von HAC über 12 Monate stark mit dem Ammoniak-Nüchternspiegel; sie lag bei Patienten mit Ammoniak-Nüchternspiegeln $\geq 1,0$ ULN mehr als 5-mal höher als bei Patienten mit Nüchternspiegeln $< 0,5$ ULN [13].

Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in der Negative Opinion des CHMP zu HEPARESC in der Indikation UCD wider. Die *European Medicines Agency* (EMA) beschreibt Ammoniak als wesentliches Toxin, das im Blut kumuliert und negative Ereignisse induziert: *“These (UCDs) are rare inborn conditions in which the liver does not produce particular enzymes involved in removing nitrogen from the body via a substance called urea. As a result, toxic waste products build up in the blood in the form of ammonia which can lead to brain damage, convulsions (fits), coma and death.”* [14]

Um eine Neurotoxizität und Folgeschäden (z. B. am Gehirn) zu vermeiden, ist es somit wichtig, den Ammoniakspiegel im Blut möglichst niedrig zu halten und die ULN nicht zu überschreiten [13]. Umgekehrt führen eine Reduktion sowie gute Kontrolle des Ammoniakspiegels im Blut zu einer Verbesserung der Mortalität und Morbidität und können daher als patientenrelevante Endpunkte eingestuft werden.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Patienten in einem Alter von 0 bis < 2 Monate mit einer Harnstoffzyklusstörung. Bei dieser Patientenpopulation liegt die Besonderheit vor, dass

zum Zeitpunkt der Planung der eingeschlossenen Studie HPN-100-009 noch unklar war, ob die Funktion des Pankreas bei Säuglingen im Alter von unter 2 Monaten bereits ausgereift genug ist, um Glycerolphenylbutyrat zu hydrolysieren. Die Studie HPN-100-009 ist die erste Studie, die die Behandlung von Harnstoffzyklusdefekt-Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten mit Glycerolphenylbutyrat untersucht. Somit beschränkte sich der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie HPN-100-009 nicht nur auf die Kontrolle der Ammoniakkonzentration im Blut, sondern betrachtet insbesondere die erfolgreiche Umstellung der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln (keine klinischen Symptome und Ammoniakspiegel $< 100 \mu\text{mol/l}$).

Hyperammonämische Krisen (HAC)

Die hyperammonämische Krise (HAC) zeichnet sich nicht nur durch eine Überschreitung der Ammoniakkonzentration im Blut über die Grenzwerte aus, sondern auch durch eine gleichzeitige Ausprägung einer klinischen Symptomatik [6]. Da Ammoniak hauptsächlich für das Gehirn toxisch ist, sind die meisten Symptome und Anzeichen neurologischer Art [15]. Ammoniak kann in der Akutsituation rasch zu irreversiblen Schäden führen. Im Vordergrund steht dabei die Entwicklung eines Hirnödems, welches zur Einklemmung des Hirnstamms und zum Tod führen kann. Nach überstandener hyperammonämischer Krise leiden die meisten Patienten in Folge des Hirnödems an bleibenden neurologischen Schäden [6]. Daher stellt die hyperammonämische Krise eine metabolische Notfallsituation dar, welche umgehend intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Stoffwechselzentrum therapiert werden muss [16].

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

Wachstum und Entwicklung

Wachstums- und Entwicklungsstörungen sind charakteristisch für Patienten mit einer frühen Manifestation einer Harnstoffzyklusstörung (*early onset*). Studien aus den 1980er Jahren zeigten, dass praktisch alle überlebenden Patienten Entwicklungsstörungen aufweisen, die mit der Anzahl, dem Schweregrad sowie der Dauer von hyperammonämischen Krisen korrelieren [11, 12]. 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 [12]. In der Folge sind Patienten sowohl bei täglichen Aktivitäten als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen können diese als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden [17].

In der eingeschlossenen Studie HPN-100-009 werden das Wachstum und die körperliche Entwicklung anhand von verschiedenen Körpermaßen und deren Veränderung dokumentiert und mit den Werten einer Referenzpopulation verglichen. Im vorliegenden Dossier werden zu

diesem Zweck das Körpergewicht, die Körpergröße (bzw. im Säuglingsalter die Körperlänge), der Kopfumfang, die Körperoberfläche und der *body mass index* (BMI) von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen dargestellt.

Weiterführende Untersuchungen des Entwicklungsstands von Kindern mit Harnstoffzyklusstörungen sind mit generischen Instrumenten wie den *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (Bayley-III) möglich [18]. Bei den in das vorliegende Dossier eingeschlossenen Studien wurden die Bayley-III-Skalen jedoch nur bei einer sehr geringen Patientenzahl erhoben, sodass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Bayley-III-Skalen wird daher im vorliegenden Dossier verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Für Säuglinge im Alter von 0 bis 2 Monaten liegen keine validierten Instrumente vor.

Sicherheit

Nebenwirkungen

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

Darüber hinaus werden die unerwünschten Ereignisse auch nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) dargestellt. Die Selektion der unerwünschten Ereignisse, die nach SOC und PT dargestellt werden, fand wie folgt statt: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in der gesamten Studienpopulation sowie alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden dargestellt.

Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen für den Patienten ist abhängig vom Schweregrad, der Frequenz (Häufigkeit) sowie der Reversibilität der Symptome. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird gemäß der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-V) wie folgt definiert: „*jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt [...]*“. [19]. Dieser Definition ist zu entnehmen, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse per se als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen sind. Aber nicht nur schwerwiegende, sondern auch milde und moderate unerwünschte Ereignisse haben einen Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer Erhöhung der Morbidität führen sowie

eine verringerte Compliance zur Folge haben. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannt [20].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Nutzenbewertung für Glycerolphenylbutyrat im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie HPN-100-009. Es wurde keine weitere Studie im Anwendungsgebiet identifiziert. Die Durchführung einer Meta-Analyse war daher nicht angezeigt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie HPN-100-009 waren keine Sensitivitätsanalysen geplant. Die Ergebnisse der Studie werden deskriptiv dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie HPN-100-009 waren *a priori* keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Die Ergebnisse der Studie werden im Studienbericht deskriptiv dargestellt und für das vorliegende Dossier werden keine zusätzlichen Subgruppen *post-hoc* berechnet.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der bereits sehr geringen Patientenzahl ($n = 16$) als nicht sinnvoll erachtet. Die Ergebnisse der Studie werden deskriptiv dargestellt, wobei die Ergebnisse jeweils für Patienten < 1 Monaten und Patienten von 1 bis 2 Monaten getrennt und zusammengefasst (0-2 Monate) dargestellt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-					

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

Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: 13.12.2018) liegen keine RCT mit Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) vor, die ganz oder teilweise im zu bewertenden Anwendungsgebiet (pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen) liegen und bei denen der pharmazeutische Unternehmer als Sponsor fungiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im Anwendungsgebiet vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

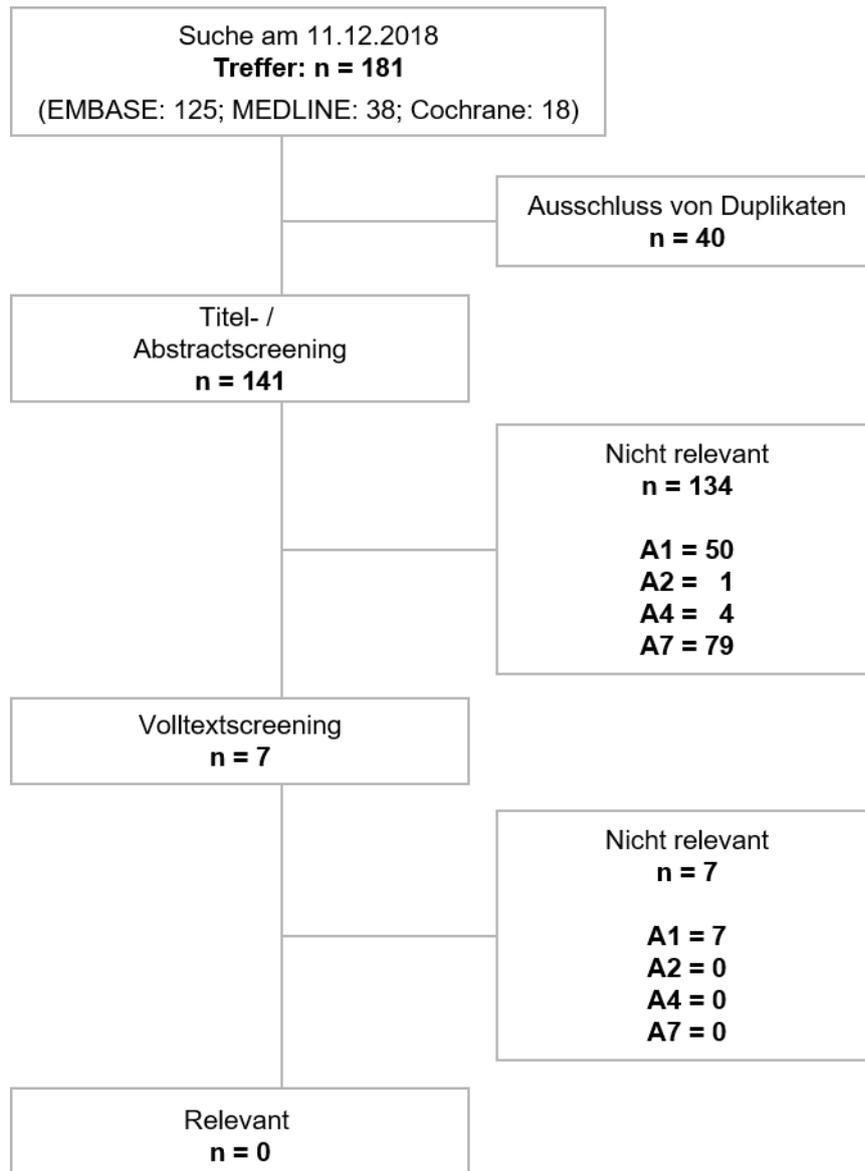


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche in den bibliographischen Datenbanken wurde am 11.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte nicht getrennt nach Evidenzgrad.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 181 Referenzen gefunden. Von diesen wurden 40 als Duplikat ausgeschlossen. Die verbleibenden 141 wurden anhand definierter Kriterien bewertet (siehe Tabelle 4-2). Anhand der Titel und Abstracts konnten von diesen weitere 134 als nicht relevant ausgeschlossen werden. Auch die verbleibenden 7 Publikationen wurden mit Hilfe der entsprechenden Volltexte als nicht relevant für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				

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

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 13.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte nicht getrennt nach Evidenzgrad.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 45 Registereinträge gefunden. Diese wurden anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Es wurde keine für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet relevante randomisierte kontrollierte Studie identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n = 354) <Gruppe 2> (n = 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
-	-	-	-	-	-	-

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
-	-	-	-

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
-	-	-	-	-

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

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

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-	-	-	-	-	-

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst

werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
-	-

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Es liegen keine RCT für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-	-	-	-	-	-

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	-

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
<Studie 1>						
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-					

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

Zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche (Stand: 13.12.2018) liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) vor, die ganz oder teilweise im zu bewertenden Anwendungsgebiet (pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen) liegen und bei denen der pharmazeutische Unternehmer als Sponsor fungiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten im Anwendungsgebiet vor.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Recherche in den bibliographischen Datenbanken wurde am 11.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte nicht getrennt nach Evidenzgrad. Ein Flussdiagramm zur bibliographischen Literaturrecherche ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 181 Referenzen gefunden. Von diesen wurden 40 als Duplikat ausgeschlossen. Die verbleibenden 141 wurden anhand definierter Kriterien bewertet (siehe Tabelle 4-2). Anhand der Titel und Abstracts konnten von diesen weitere 134 als nicht relevant ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 7 Publikationen wurden mit Hilfe der entsprechenden Volltexte als nicht relevant für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet eingestuft.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 13.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 45 Registereinträge gefunden. Diese wurden anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie als relevant für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet eingestuft.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-23: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	-

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor* (ja/nein)	Status	Studiendauer	Therapiearme
HPN-100-009	Ja	Ja	Abgeschlossen	≤ 24 Monate	Einarmig: Glycerolphenylbutyrat, oral, 3-6 x täglich; vor der Nahrungsaufnahme
HPN-100-012	Nein	Ja	Abgeschlossen	≤ 12 Monate (inklusive Sicherheits- erweiterung)	Einarmig: Glycerolphenylbutyrat, oral, 3-4 x täglich; vor der Nahrungsaufnahme
HPN-100-014	Nein	Ja	Laufend	10 Jahre (Register- laufzeit)	Prospektives UCD- Patientenregister; Behandlung auf Grundlage der gängigen klinischen Praxis unter Verwendung aller im Markt verfügbaren Arzneimittel
S-525/2010; DRKS00013085	Nein	Ja	Laufend	Bis zum Erreichen der geplanten Studienteilnehmer- anzahl von 1500 Patienten	Glycerolphenylbutyrat
<p>* Studiensponsor und Lizenzgeber für Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) ist Horizon Pharma Ireland; Lizenznehmer in Deutschland und somit pharmazeutischer Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Swedish Orphan Biovitrum GmbH UCD: Urea Cycle Disorder</p>					

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

Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: 13.12.2018) liegen vier weitere Untersuchungen mit Glycerolphenylbutyrat vor, die gemäß Studienprotokoll ganz oder teilweise im zu bewertenden Anwendungsgebiet (pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen) liegen und bei denen der pharmazeutische Unternehmer als Sponsor fungiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HPN-100-012	A1 - Studienpopulation nicht wie definiert*
HPN-100-014	A7 - Keine Ergebnisse verfügbar
S-525/2010; HZNP-RAV-401	A7 - Keine Ergebnisse verfügbar
*Laut Studienprotokoll konnten in die Studie HPN-100-012 Patienten im Alter von 29 Tagen bis 6 Jahren eingeschlossen werden. Der jüngste eingeschlossene Patient war jedoch bei Einschluss in die Studie ≥ 2 Monate alt, sodass in der Studie keine für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevanten Daten erhoben wurden.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Recherche in den bibliographischen Datenbanken wurde am 11.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte nicht getrennt nach Evidenzgrad. Ein Flussdiagramm zur bibliographischen Literaturrecherche ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 181 Referenzen gefunden. Von diesen wurden 40 als Duplikat ausgeschlossen. Die verbleibenden 141 wurden anhand definierter Kriterien bewertet (siehe Tabelle 4-2). Anhand der Titel und Abstracts konnten von diesen weitere 134 als nicht relevant ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 7 Publikationen wurden mit Hilfe der entsprechenden Volltexte bzw. im Fall der Studie HPN-100-012 mit Hilfe des Studienberichts als nicht relevant für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet eingestuft.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HPN-100-009	clinicaltrials.gov [21]; EU-CTR [22]; WHO ICTRP [23]	Ja	Nein	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 13.12.2018 durchgeführt. Es erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff.

Insgesamt wurden bei der Suche nach dem Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat 45 Registereinträge gefunden. Diese wurden anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet.

Eine Studie wurde als relevant für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat im zu bewertenden Anwendungsgebiet eingestuft. Es handelt sich um die Studie HPN-100-009, die auch als relevante Studie des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert wurde.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
HPN-100-009*	Ja	Ja [†]	Nein [†]	Ja [24]	Ja [21-23]	Nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

* Eingeschlossen wurde nur die für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevante Patientenkohorte im Alter von 0 bis < 2 Monate.

[†] Studiensponsor und Lizenzgeber für Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) ist Horizon Pharma Ireland; Lizenznehmer in Deutschland und somit pharmazeutischer Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Insgesamt konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung eine einarmige Studie ausfindig gemacht werden, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) im zu bewertenden Anwendungsgebiet relevant ist. Es handelt sich um die einarmige Studie HPN-100-009, in welcher die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat in pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 2 Jahren mit Harnstoffzyklusstörungen untersucht wurden und in die 16 Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten eingeschlossen wurden. Die Studie HPN-100-009 ist die Studie, auf deren Grundlage die Zulassung von RAVICTI auf alle Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (unabhängig vom Alter und erstmals inklusive der Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten) erweitert wurde. Studiensponsor und Lizenzgeber an Swedish Orphan Biovitrum für den Vertrieb des Wirkstoffs auf dem deutschen Markt ist Horizon Therapeutics. Ein Studienbericht liegt vor. In der bibliographischen Recherche wurde keine Publikation zu der Studie HPN-100-009 identifiziert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HPN-100-009 ^a	Einarmig, offen, multizentrisch	Pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis 2 Jahren mit einer Harnstoff- zyklusstörung	Glycerolphenyl- butyrat <i>Relevante Teilpopulation im Alter 0–2 Monate: n = 17 eingeschlossen, 16 behandelt Alter 2 Monate – 2 Jahre: n = 10</i>	12/2014–7/2017 ^b 7 Tage (Umstellungs- periode) 6 bis 24 Monate (Sicherheits- erweiterung)	USA, Kanada 31.12.2014– 17.07.2017 ^b	<u>Primärer Endpunkt:</u> Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln (keine klinischen Symptome und Ammoniak < 100 µmol/l) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Anzahl der symptomatischen hyperammonämischen Krisen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate Rate an unerwünschten Ereig- nissen (inklusive Todesfälle) Wachstum und Entwicklung (Gewicht, Größe, Kopfumfang, BMI, Körperoberfläche)
<p>a: Die Studie HPN-100-009 umfasst ursprünglich Patienten von der Geburt bis 2 Jahre. Im vorliegenden Dossier wird lediglich die Patientengruppe dargestellt, die das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet. Es liegen je nach Altersgruppe separate Studienberichte vor (0–2 Monate und 2 Monate bis 2 Jahre).</p> <p>b: bezogen auf die für das vorliegende Dossier relevante Zielpopulation von Patienten von Geburt bis 2 Monate</p> <p>BMI: <i>body mass index</i></p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Glycerolphenylbutyrat	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
HPN-100-009	<p>Glycerolphenylbutyrat, Lösung, orale Einnahme 3–6-mal täglich vor dem Stillen oder vor der Einnahme von Muttermilchersatz/Nahrung;</p> <p>Dosierung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Neu diagnostizierte Patienten mit einer HAC, Umstellung von AMMONUL^{®a} zu Glycerolphenylbutyrat: Anfangsdosis 11,2 ml/m²/Tag 2) Neu diagnostizierte Patienten ohne HAC: Glycerolphenylbutyrat Anfangsdosis 8,5 ml/m²/Tag 3) Stabile Patienten, die bereits Natriumphenylbutyrat erhalten: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat (ml) = Gramm Natriumphenylbutyrat Granulat x 0,81 - Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat (ml) = Gramm Natriumphenylbutyrat (Tablette) x 0,86 4) Stabile Patienten, die bereits Natriumbenzoat erhalten, Gesamtdosis Glycerolphenylbutyrat (ml) = Gramm Natriumbenzoat x 0,5 	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Innerhalb von 30 Tage vor Studienbeginn (Tag 1) durfte keine Prüfsubstanz im Rahmen von klinischen Studien eingenommen werden.</p> <p><u>Begleittherapie</u></p> <p>Die Medikationen, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes weitergenommen werden. Alle Begleitmedikationen, einschließlich Dosisadjustierungen, und ihre Indikation mussten protokolliert werden.</p> <p><u>Compliance</u></p> <p>Die Compliance wurde anhand der Studienmedikations-Tagebücher der Patienten bei jeder Visite gesammelt. Darüber hinaus fand noch eine optische Überprüfung der zurückgegebenen Studienmedikationen statt.</p>
<p>a: Kombination aus Natriumphenylacetat und Natriumbenzoat HAC: Hyperammonämische Krise</p>		

Tabelle 4-33: Auflistung der Begleitmedikamente, die mehr als 10 % der Patienten während der jeweiligen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat oder Natriumphenylbutyrat erhielten

Begleitmedikamente	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
ATC ¹			
Anzahl der Begleitmedikamente (Gesamt)	235	80	315
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	10 (100 %)	5 (83,3 %)	15 (93,8 %)
Analgetikum	5 (50,0 %)	5 (83,3 %)	10 (62,5 %)
Paracetamol	5 (50,0 %)	5 (83,3 %)	10 (62,5 %)
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	6 (60,0 %)	3 (50,0 %)	9 (56,3 %)
Ranitidinhydrochlorid	5 (50,0 %)	3 (50,0 %)	8 (50,0 %)
Colecalciferol	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Simeticon	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	6 (60,0 %)	2 (33,3 %)	8 (50,0 %)
Osmotan	4 (40,0 %)	2 (33,3 %)	6 (37,5 %)
Natriumchlorid	4 (40,0 %)	0	4 (25,0 %)
I.V.-Lösungen	5 (50,0 %)	2 (33,3 %)	7 (43,8 %)
Traubenzucker-Natriumchlorid-Injektion	3 (30,0 %)	2 (33,3 %)	5 (31,3 %)
Glucose	4 (40,0 %)	0	4 (25,0 %)
Muskel- und Skelettsystem	3 (30,0 %)	3 (50,0 %)	6 (37,5 %)
Ibuprofen	3 (30,0 %)	3 (50,0 %)	6 (37,5 %)
Respirationstrakt	4 (40,0 %)	2 (33,3 %)	6 (37,5 %)
Sauerstoff	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Diphenhydramin Hydrochlorid	0	2 (33,3 %)	2 (12,5 %)
Racemephephrin	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Antibiotika	1 (10,0 %)	4 (66,7 %)	5 (31,3 %)
Nystatin	1 (10,0 %)	4 (66,7 %)	5 (31,3 %)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	4 (40,0 %)	1 (16,7 %)	5 (31,3 %)
Ceftriaxon	4 (40,0 %)	1 (16,7 %)	5 (31,3 %)
Cefdinir	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Individuell hergestellte parenterale Ernährungslösungen	3 (30,0 %)	2 (33,3 %)	5 (31,3 %)
Intralipid /00272201/	3 (30,0 %)	2 (33,3 %)	5 (31,3 %)
Verschiedene	5 (50,0 %)	0	5 (31,3 %)
Ucephan ²	5 (50,0 %)	0	5 (31,3 %)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	4 (40,0 %)	1 (16,7 %)	5 (31,3 %)
Amoxicillin-Trihydrat	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Vancomycin	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	5 (50,0 %)	0	5 (31,3 %)
Arginin	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Nervensystem	3 (30,0 %)	2 (33,3 %)	5 (31,3 %)
Levetiracetam	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)

Begleitmedikamente	Glycerolphenylbutyrat		
Lidocain	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Lorazepam	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	3 (30,0 %)	1 (16,7 %)	4 (25,0 %)
Natriumphenylbutyrat	3 (30,0 %)	1 (16,7 %)	4 (25,0 %)
HeparinGruppe	4 (40,0 %)	0	4 (25,0 %)
Heparin-Natrium	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Kortikosteroide, dermatologische Zubereitung	3 (30,0 %)	1 (16,7 %)	4 (25,0 %)
Hydrocortison	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Dermatika	2 (20,0 %)	2 (33,3 %)	4 (25,0 %)
Bacitracin	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitung	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Eisen-Sulfate	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Simeticon	2 (20,0 %)	1 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Protonenpumpenhemmer	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Omeprazol	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Stomatologika	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Nystatin	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Zink-haltige Mittel	1 (10,0 %)	2 (33,3 %)	3 (18,8 %)
Zinkoxid	1 (10,0 %)	2 (33,3 %)	3 (18,8 %)
Husten und Erkältungsmittel	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Natriumchlorid	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Glukokortikoide	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Dexamethason	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
High-Ceiling Diuretika	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Furosemid	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Lincosamide	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Clindamycin	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Mineralstoffe	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Calciumcarbonat	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Salbutamol	2 (20,0 %)	0	2 (12,5 %)
Serotonin-5HT3-Rezeptorantagonisten	0	2 (33,3 %)	2 (12,5 %)
Ondansetron Hydrochlorid	0	2 (33,3 %)	2 (12,5 %)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Colecalciferol	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)

1: ATC-Kodierung und *preferred drug term* nach WHO DDE B2 (01.03.2015). Patienten mit mehr als 1 Event wurden nur einmal gezählt (bei Aufsummierungen). Die Tabelle ist nach ATC Level 2 und abnehmender Häufigkeit sortiert und anschließend nach alphabetischer Reihenfolge der *preferred terms*.

2: Ucephan = AMMONUL (Kombination aus Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat)

Die Häufigkeiten und Prozentzahlen basieren auf den Angaben der *Safety*-Population.

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische (Klassifikation), WHO DDE: *World Health Organization Drug Dictionary Enhanced*

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische und Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen

HPN-100-009 – Safety-Population				
		Glycerolphenylbutyrat		
		< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Alter ¹	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	0,33 (0,196)	1,66 (0,203)	0,83 (0,697)
	Minimum	0,1	1,3	0,1
	Maximum	0,7	2,0	2,0
Geschlecht	Männlich	7 (70,0 %)	2 (33,3 %)	9 (56,3 %)
	Weiblich	3 (30,0 %)	4 (66,7 %)	7 (43,8,0 %)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino	1 (10,0 %)	0	1 (6,3 %)
	Nicht hispanisch oder Latino	9 (90,0 %)	6 (100,0 %)	15 (93,8 %)
Rasse	Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0	0
	Asiat	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)	2 (12,5 %)
	Schwarz oder Afroamerikaner	1 (10,0 %)	0	1 (6,3 %)
	Indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner	0	0	0
	Weiß	8 (80,0 %)	4 (66,7 %)	12 (75,0 %)
	Andere ²	0	1 (16,7 %)	1 (6,3 %)
Durchschnittliche Größe (cm) ³	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	51,05 (3,967)	55,77 (5,537)	52,82 (5,022)
	Minimum	45,0	51,9	45,0
	Maximum	58,0	66,0	66,0
Durchschnittliches Gewicht (kg) ³	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	3,54 (0,419)	4,54 (0,622)	3,92 (0,696)
	Minimum	2,9	3,8	2,9
	Maximum	4,0	5,5	5,5
Baseline BMI (kg/m ²) ⁴	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	13,67 (1,690)	14,65 (1,251)	14,04 (1,573)
	Minimum	10,2	12,6	10,2
	Maximum	15,8	16,2	16,2
Durchschnittliche Kopfumfang	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	35,01 (1,178)	37,64 (1,709)	36,00 (1,881)

(cm) ³	Minimum	33,0	35,9	33,0
	Maximum	36,5	40,8	40,8
Körperoberfläche (BSA in m ²)	n	10	6	16
	Mittelwert (SD)	0,22 (0,020)	0,26 (0,033)	0,24 (0,032)
	Minimum	0,2	0,2	0,2
	Maximum	0,3	0,3	0,3
<p>1: Alter wurde abgerundet auf ganze Zahlen in Monate von [(Datum des Screenings - Geburtsdatum)/30,4375] 2: Andere = multi-ethnisch - weiß und schwarz 3: Größe (Länge), Gewicht und Kopfumfang wurde zweimal pro geplantem Erhebungszeitpunkt gemessen und ein Mittelwert gebildet. 4: BMI basiert auf dem durchschnittlichen Gewicht und der durchschnittlichen Größe SD: Standardabweichung, BMI: <i>body mass index</i>, BSA: <i>body surface area</i></p>				

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie HPN-100-009, Safety Population)

Gruppe (nach Alter)		Glycerolphenylbutyrat		
		< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
UCD-Diagnose	OTC-Mangel	7 (70,0 %)	1 (16,7 %)	8 (50,0 %)
	ASS-Mangel	2 (20,0 %)	5 (83,3 %)	7 (43,8 %)
	ASL-Mangel	1 (10,0 %)	0	1 (6,3 %)
	ARG-Mangel	0	0	0
	HHH-Syndrom	0	0	0
	CITRIN	0	0	0
Beginn der Harnstoffzyklusstörung ¹	Neonatal (Alter < 30 Tage)	10 (100,0 %)	5 (83,3 %)	15 (93,8 %)
	Infantil (Alter > 30 Tage bis ≤ 2 Jahre)	0	1 (16,7 %)	1 (6,3 %)
Präsentation der Erkrankung	Abnormaler Labortest	5 (50,0 %)	3 (50,0 %)	8 (50,0 %)
	Symptomatische klinische Präsentation/ Anzeichen der Erkrankung	5 (50,0 %)	2 (33,3 %)	7 (43,8 %)
	Neugeborenencreening	2 (20,0 %)	5 (83,3 %)	7 (43,8 %)
	Pränataler Test	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
	Andere ²	3 (30,0 %)	0	3 (18,8 %)
Diagnose (Methode) ¹	Genetischer Test	8 (80,0 %)	5 (83,3 %)	13 (81,3 %)
	Analyse der Aminosäuren	6 (60,0 %)	3 (50,0 %)	9 (56,3 %)
	Enzymanalyse an roten	0	1 (16,7 %)	1 (6,3 %)

	Blutzellen			
	Andere ²	1 (10,0 %)	0	1 (6,3 %)
	Enzymanalyse der Fibroblasten	0	0	0
	Enzymanalyse der Leber	0	0	0
UCD-Behandlung ¹	Diät	8 (80,0 %)	6 (100,0 %)	14 (87,5 %)
	Nahrungsergänzungsmittel	7 (70,0 %)	6 (100,0 %)	13 (81,3 %)
	Arginin	6 (60,0 %)	5 (83,3 %)	11 (68,8 %)
	Citrullin	6 (60,0 %)	1 (16,7 %)	7 (43,8 %)
	Natriumphenylbutyrat (Granulat)	5 (50,0 %)	5 (83,3 %)	10 (62,5 %)
	AMMONUL	5 (50,0 %)	2 (33,3 %)	7 (43,8 %)
	Andere ²	1 (10,0 %)	0	1 (6,3 %)
	Natriumbenzoat	0	0	0
	Natriumphenylbutyrat (zerkleinerte Tablette)	0	0	0
Patienten mit folgenden Eigenschaften:	G/NG/NJ Sonde	5 (50,0 %)	3 (50,0 %)	8 (50,0 %)
	Positive Familienanamnese für Neoplasma oder bösartigen Tumor	4 (40,0 %)	4 (66,7 %)	8 (50,0 %)
	Positive Familienanamnese für UCD	5 (50,0 %)	1 (16,7 %)	6 (37,5 %)
<p>1: Prozente können in der Gesamtschau > 100% liegen, da mehr als 1 Option pro Patient möglich war</p> <p>2: Andere (Präsentation der Erkrankung): Schwierigkeiten bei der Fütterung und Lethargie, positive Familienanamnese; Andere (Methode der Diagnose): erhöhte Orotsäure; Andere (frühere OCD Behandlungen): Arginin HCl</p> <p>AMMONUL: Kombination aus Natriumphenylacetat und Natriumbenzoat, ARG: Arginase, ASL: Argininosuccinat-Synthetase, CITRIN: Citrin-Mangel, CPS: Carbamoylphosphat-Synthetase, HHH: Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie, G/NG/NJ: <i>gastric, nasogastric, nasojejunal</i>, OTC: Ornithin-Transcarbamylase, UCD: <i>Urea Cycle Disorder</i> (Defekt des Harnstoffzyklus)</p>				

Die Charakterisierung der Studienpopulation bezieht sich ausschließlich auf die Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten der Studie HPN-100-009.

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

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

HPN-100-009

HPN-100-009 ist eine offene, einarmige Phase-4-Studie. Sie wurde in 17 Zentren in den USA (n = 16) und Kanada (n = 1) durchgeführt und schloss pädiatrische Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung im Alter von Geburt bis zu 2 Jahren ein. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat in dieser pädiatrischen Patientenpopulation.

Das vorliegende Dossier und die nachfolgenden Angaben und Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten. Ein separater Studienbericht für diese Altersgruppe liegt vor und ist Grundlage für das vorliegende Dossier. Die Nutzenbewertung für Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten ist bereits erfolgt; das Verfahren wurde am 16.08.2018 abgeschlossen [1].

Die Studie beinhaltete eine Übergangsphase von 7 Tagen, in der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat eingestellt bzw. umgestellt wurden und eine anschließende Sicherheitserweiterung von mindestens 6 und maximal 24 Monaten. Eingeschlossen wurden Patienten von Geburt bis < 2 Monaten, die mit einer Harnstoffzyklusstörung (alle Subtypen außer N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel (NAGS-Mangel)) diagnostiziert wurden oder bei denen ein Verdacht auf eine Harnstoffzyklusstörung vorlag.

Die Patienten erhielten 3- bis 6-mal täglich die Studienmedikation in Abhängigkeit des Fütterungsschemas der Säuglinge. Die Bestimmung der Anfangsdosis der Studienmedikation basierte auf dem Status der Patienten (neu diagnostizierte Harnstoffzyklusstörung oder Patienten, die bereits auf Natriumphenylbutyrat oder Natriumbenzoat eingestellt waren; siehe auch Tabelle 4-32).

Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 10 Patienten (58,8 %) die Studie beendeten und 7 (41,2 %) Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Für einen dieser 7 Patienten wurde die Teilnahme zurückgezogen, bevor er die Studienmedikation eingenommen hatte. Vier der 17 Patienten (23,5 %) brachen die Studie vorzeitig aufgrund einer Lebertransplantation ab, für 2 Patienten (11,8 %) wurde die Teilnahme durch die Eltern/Erziehungsberechtigte zurückgezogen und ein Patient (5,9 %) beendete die Teilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (erhöhte Leberenzyme, nicht-schwerwiegendes Ereignis). Insgesamt erhielten somit 16 Patienten (94,1 %) die Studienmedikation, die die Safety-Population darstellen und die für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wurden. Alle 16 Patienten beendeten mindestens den ersten Studienmonat, 15 Patienten (88,2 %) beendeten mindestens den 3. Studienmonat, 10 Patienten (58,8 %) beendeten mindestens den 6. Studienmonat und 10 Patienten (58,8 %) schlossen die Studie zwischen dem 18. und 24. Monaten ab, wobei die längste Teilnahme über 622 Tage lief (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Nähere Informationen über die Studienteilnahme (u.a. Einschluss, Dauer, Abbruchgründe) aller eingeschlossenen Patienten der Studie HPN-100-009

	< 1 Monat (N = 11)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 17)
Eingeschlossene Patienten	11	6	17
Safety-Population ¹	10 (90,9 %)²	6 (100,0 %)	16 (94,1 %)²
Population für die Pharmakokinetik ³	10 (90,9 %)²	6 (100,0 %)	16 (94,1 %)²
Anzahl der Patienten			
Tag 7	10 (90,9 %)	6 (100,0 %)	16 (94,1 %)²
Monat 1	10 (90,9 %)	6 (100,0 %)	16 (94,1 %)²
Monat 3	9 (81,8 %)	6 (100,0 %)	15 (88,2 %)
Monat 6	5 (45,5 %)	5 (83,3 %)	10 (58,8 %)
Monat 12 ⁴	3 (27,3 %)	3 (50,0 %)	6 (35,3 %)
Monat 18 ⁴	1 (9,1 %)	2 (33,3 %)	3 (17,6 %)
Monat 24 ⁴	5 (45,5 %)	5 (83,3 %)	10 (58,8 %)
Anzahl Patienten, die die Studie abgeschlossen haben	5 (45,5 %)	5 (83,3 %)	10 (58,8 %)
Laufend	0	0	0
Anzahl Patienten, die vorzeitig die Studie abbrechen	6 (54,5 %)	1 (16,7 %)	7 (41,2 %)
Unerwünschtes Ereignis	0	1/1 (100,0 %)	1/7 (14,3 %)
Rückzug durch Eltern/Erziehungsberechtigte	2/6 (33,3 %)	0	2/7 (28,6 %)
Non-compliance	0	0	0
Entscheidung des Arztes	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Nicht erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat	0	0	0
Abbruchkriterium: klinisch signifikante Allergie/Hypersensitivität	0	0	0
Abbruchkriterium: Lebertransplantation	4/6 (66,7 %)	0	4/7 (57,1 %)
Abbruchkriterium: Fehlende Ammoniakkontrolle	0	0	0
Andere	0	0	0
Patientenjahre der Einnahme der Studienmedikation ⁵			
N	10	6	16

Mittelwert (SD)	0,76 (0,518)	1,10 (0,466)	0,89 (0,512)
Median	0,79	0,95	0,83
Minimum; Maximum	0,2; 1,6	0,6; 1,7	0,2; 1,7
Fehlend	1	0	1

1: Die Safety-Population schloss alle Patienten mit ein, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben.
2: Ein Patient (Alter 27 Tage) brach die Studie vor der Einnahme der Studienmedikation ab.
3: Die Population zur Untersuchung von pharmakokinetischen Parametern schloss alle Patienten der Safety-Population mit ein, für die entsprechende Daten zur Berechnung von aussagekräftigen Parametern vorlagen.
4: Patienten können die Studie zu diesem Erhebungszeitpunkt bereits abgeschlossen haben.
5: Patientenjahre sind definiert als Anzahl der Tage von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis geteilt durch 365,25.
SD: Standardabweichung

Der Start der Behandlung bzw. die Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat erfolgte von Tag 1 bis Tag 4 der Studie. Nach Beginn der Behandlung wurden Patienten für 24 Stunden beobachtet. Patienten mit einer hyperammonämischen Krise erhielten Glycerolphenylbutyrat erst, wenn die Ammoniakkonzentration im Blut unter der bisherigen Medikation oder durch Hämodialyse unter 100 µmol/l fiel. Nach erfolgter Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat wurden die Patienten für 24 bis 72 Stunden je nach Alter, Verfassung und Verlauf beobachtet. Nach Umstellung auf 100 % Glycerolphenylbutyrat für mindestens 3 Tage fand an Tag 7 der Studie eine weitere Visite statt, bei der der Ammoniakspiegel und pharmakokinetische Parameter gemessen und die Glycerolphenylbutyrat-Dosis ggf. angepasst wurde.

Die Wirksamkeit von Glycerolphenylbutyrat wurde anhand der erfolgreichen Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln (< 100 µmol/l) und bei Abwesenheit von klinischen Symptomen bewertet. Sicherheitsendpunkte umfassten hyperammonämische Krisen, unerwünschte Ereignisse, Wachstum und Entwicklung sowie pharmakokinetische Parameter.

Demographische und andere Baseline Charakteristika sowie krankheitsspezifische Charakteristika werden in Tabelle 4-34 und

Tabelle 4-35 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Gesamtpopulation lag bei 0,83 Monaten. Der Anteil männlich/weiblich lag bei 9/7 und es handelte sich vorwiegend um weiße Patienten (n = 15; 75 %), die nicht hispanisch oder Latino (n = 15; 93,8 %) waren. Die Arten der Harnstoffzyklusstörung bei Diagnose waren: 8 (50,0 %) Patienten mit OTC-Mangel, 7 (43,8 %) mit ASS-Mangel und 1 (6,3 %) Patient mit ASL-Mangel. Zu Baseline benötigten die Hälfte der Patienten eine Sonde (n = 8; 50,0%).

Darüber hinaus erhielten 15 Patienten (93,8 %) eine Begleitmedikation. Medikamente der ATC-Klassifizierungen Analgetika, alimentäres System und Stoffwechsel und Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt wurden am häufigsten eingesetzt (> 50 %; Tabelle 4-33).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie HPN-100-009 wurde vollständig in den USA und Kanada durchgeführt, zwei industrialisierten Ländern mit einem zu Deutschland grundsätzlich vergleichbaren allgemeinen Standard der medizinischen Versorgung. Unterschiede in der spezifischen Versorgungssituation von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen zwischen den USA bzw. Kanada und Deutschland sind nicht bekannt. Das Präparat AMMONUL (Kombination aus Natriumphenylacetat und Natriumbenzoat), das 3 der 17 eingeschlossenen Patienten vor Beginn der Therapie mit Glycerolphenylbutyrat erhielten, ist zwar in Deutschland nicht verfügbar, die beiden Wirkstoffe können jedoch in Deutschland als Einzelrezepturen zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen eingesetzt werden [4].

Mit 12 von 16 Patienten in der Safety-Population war der Großteil der Patienten in der Studienpopulation kaukasischer Abstammung. Hinzu kamen 2 Patienten asiatischer, 1 Patient afro-amerikanischer und 1 Patient multi-ethnischer Abstammung.

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

Die Publikation von Kölker et al. aus dem Jahr 2015 enthält demographische Daten zu 343 Patienten mit Harnstoffzyklusstörung aus dem *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases* (E-IMD). Die Patienten wurden zwischen Februar 2011 und Oktober 2013 in 19 Zentren registriert. Insgesamt sind 155 deutsche UCD-Patienten in den Auswertungen der insgesamt 795 deutschen Patienten mit metabolischen Erkrankungen enthalten, die in der Publikation beschrieben werden [25].

Eine Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2011 an 208 Patienten aus 20 Zentren in 5 europäischen Ländern berichtet Daten zu Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung, die unter anderem einen Ausbruch der Erkrankung nach der Neugeborenen-Phase aufweisen. Zu den 5 europäischen Ländern gehören Österreich (4 Zentren), Deutschland (9 Zentren), Niederlande (2 Zentren), Schweiz (4 Zentren) und England (1 Zentrum). Die Daten der Patienten aus Deutschland entstammen den Kliniken in Berlin, Düsseldorf, Freiburg, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Leipzig, München und Münster) [26].

In einer weiteren Beobachtungsstudie von Martin-Hernandez et al. wurden 104 Fälle von Harnstoffzyklusstörungen in Stoffwechsellaboren in Spanien über einen Zeitraum von 12 Monaten (Februar 2012 bis Februar 2013) erfasst. Diese Studie umfasst daher ausschließlich spanische Patienten [27].

Aus dem Register des E-IMD geht eine Verteilung des Geschlechtes für die Patienten mit einer Harnstoffzyklusstörung nicht hervor. Beide Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Frauen geringfügig häufiger von einer Harnstoffzyklusstörung betroffen sind (52,9 bis 58,2 %). In der Population der Studie HPN-100-009 waren die Anteile an Mädchen und

Jungen beinahe ausgeglichen (7 Mädchen und 9 Jungen), was im Rahmen der zu erwarteten statistischen Abweichung von den europäischen Registerdaten liegt.

Bei Betrachtung der Häufigkeiten des Gendefektes zeigte sich in allen Literaturquellen sowie in der Studie HPN-100-009 der OTC-Subtyp als der am häufigsten auftretende. Auch hinsichtlich der relativen Häufigkeit der weiteren Defekte stimmt die Studienpopulation von HPN-100-009 mit den Daten aus den Registern und Beobachtungsstudien im Wesentlichen überein. Demnach trat der ASS-Defekt häufiger als der ASL-Defekt auf, alle weiteren Subtypen waren in den Registerdaten und Beobachtungsstudien sehr selten (maximal ca. 5 % aller Patienten mit Harnstoffzyklusstörung) und traten in der kleinen Studie HPN-100-009 nicht auf.

Insgesamt sind die Patientencharakteristika der Studie HPN-100-009 mit denen vergleichbar, die aufgrund der verfügbaren Daten des E-IMD Registers und der Kohorten der Beobachtungsstudien für Patienten im deutschen Versorgungskontext zu erwarten sind. Darüber hinaus sind bezüglich der medizinischen Versorgung der in Nordamerika in die Studie eingeschlossenen Patienten und der medizinischen Versorgung von Harnstoffzyklusstörung-Patienten in Deutschland keine relevanten Unterschiede erkennbar. Die Ergebnisse der Studie HPN-100-009 sind daher ohne Einschränkungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Mortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HPN-100-009	Der Endpunkt „Mortalität“ erfasste die Gesamtrate an Todesfällen jeglicher Ursache, die zu jeglichem Zeitpunkt zwischen der Einverständniserklärung und 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten. Die Gesamtrate der Todesfälle wurde im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Analysepopulation: Safety

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Auswertung der Gesamtrate der Todesfälle erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – weitere Untersuchungen

Todesfälle – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Patienten mit Ereignissen (%)	0	0	0

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.2 Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HPN-100-009	<p>Eine erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat wurde bei Kindern im Alter von 0 bis < 2 Monate in der Umstellungsperiode (<i>transition period</i>) der Studie festgestellt, sobald der Prüfarzt die Frage „War die Umstellung auf 100 % RAVICTI mit kontrolliertem Ammoniakspiegel erfolgreich?“ im eCRF mit „Ja“ beantwortete.</p> <p>Ein Patient galt als effektiv umgestellt, wenn während der Phase der kontinuierlichen Ammoniakspiegelmessung nach der Umstellung folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie • Ammoniakspiegel < 100 µmol/l • Gemäß der Einschätzung des Prüfarztes geeignet für die Entlassung aus der stationären Versorgung <p>Die Phase der kontinuierlichen Ammoniakspiegelmessung umfasste 72 Stunden ab der erstmaligen Verabreichung der 100 % Dosis Glycerolphenylbutyrat. In dieser Zeit wurden alle 12 Stunden Blutproben zur Bestimmung des Ammoniakspiegels entnommen. Patienten, die bereits nach 48 Stunden aus der stationären Versorgung entlassen wurden, wurden zu den Stunden 60 und 72 nach Verabreichung der ersten Dosis abermals beim Prüfarzt vorstellig, um den Ammoniakspiegel und die körperliche Verfassung zu bestimmen. Während der Phase der kontinuierlichen Ammoniakspiegelmessungen wurde keine Normierung der ermittelten Ammoniakspiegel durchgeführt.</p> <p>Bei der abschließenden Visite der Umstellungsperiode an Tag 7 wurde der Ammoniakspiegel erneut bestimmt.</p> <p>In der Sicherheitserweiterung der Studie wurde bei jeder Visite (einmal monatlich in den ersten 6 Monaten nach Umstellung und einmal pro Quartal in den Monaten 9 bis 24 nach Umstellung) die Anzahl der Patienten bestimmt, die folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie • Ammoniakspiegel < 100 µmol/l <p>Dementsprechend wurden bei jeder Visite der Sicherheitserweiterung u. a. der Ammoniakspiegel sowie die körperliche Verfassung der Patienten bestimmt.</p> <p>Zur detaillierten Analyse des Umstellungserfolgs wurden alle ermittelten Werte für den Ammoniakspiegel normiert, d. h. die Werte der lokalen Laboratorien mit unterschiedlichen Normbereichen wurden gemäß des Skalennormierungsverfahren nach [28] in standardisierte Werte umgewandelt.</p> <p>Analysepopulation: Safety</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Auswertung der Patienten mit einer erfolgreichen Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Tabelle 4-40 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen die Umstellung während der Umstellungsperiode erfolgreich war, sowie den Anteil der Patienten ohne klinische Symptome einer Hyperammonämie und mit Ammoniakspiegeln < 100 µmol/l nach jedem Behandlungsmonat.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln“ – weitere Untersuchungen

Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat gemäß der Einschätzung des Prüfarztes			
Umstellungsperiode			
Verbleibende Patienten n	10	6	16
Patienten mit Ereignis n (%)	10 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)
Sicherheitserweiterung: Keine Anzeichen/Symptome von Hyperammonämie und Ammoniakspiegel <100 µmol/l (normiert) ^a			
Monat 1			
Verbleibende Patienten n	9	6	15
Patienten mit Ereignis n (%)	5 (55,6)	4 (66,7)	9 (60,0)
Monat 2			
Verbleibende Patienten n	9	6	15
Patienten mit Ereignis n (%)	4 (44,4)	6 (100,0)	10 (66,7)
Monat 3			

Verbleibende Patienten n	8	6	14
Patienten mit Ereignis n (%)	4 (50,0)	4 (66,7)	8 (57,1)
Monat 4			
Verbleibende Patienten n	7	5	12
Patienten mit Ereignis n (%)	5 (71,4)	3 (60,0)	8 (66,7)
Monat 5			
Verbleibende Patienten n	5	6	11
Patienten mit Ereignis n (%)	5 (100,0)	5 (83,3)	10 (90,9)
Monat 6			
Verbleibende Patienten n	5	5	10
Patienten mit Ereignis n (%)	5 (100,0)	5 (100,0)	10 (100,0)
Monat 9			
Verbleibende Patienten n	5	3	8
Patienten mit Ereignis n (%)	4 (80,0)	1 (33,3)	5 (62,5)
Monat 12			
Verbleibende Patienten n	3	3	6
Patienten mit Ereignis n (%)	3 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)
Monat 15			
Verbleibende Patienten n	2	2	4
Patienten mit Ereignis n (%)	2 (100,0)	1 (50,0)	3 (75,0)
Monat 18			
Verbleibende Patienten n	1	2	3
Patienten mit Ereignis n (%)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)
Monat 24/EOT			
Verbleibende Patienten n	4	5	9
Patienten mit Ereignis n (%)	4 (100,0)	4 (80,0)	8 (88,9)

a: Umwandlung der Werte der lokalen Laboratorien mit unterschiedlichen Normbereichen in standardisierte Werte.

EOT: *end of treatment*

Vor Studienbeginn waren 10 eingeschlossene Patienten stabil auf Natriumphenylbutyrat eingestellt, 3 Patienten waren neu diagnostiziert und nicht in einer hyperammonämischen Krise und 3 Patienten waren in einer hyperammonämischen Krise und erhielten vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation AMMONUL. Alle 16 eingeschlossenen Patienten (100,0 %) wurden gemäß der Einschätzung des jeweils behandelnden Prüfarztes mit kontrollierten Ammoniakspiegeln erfolgreich auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Obwohl 3 Patienten an Tag 7 Ammoniakspiegel von 106, 119 und 127 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen, hatte kein Patient Hyperammonämie-assoziierte Anzeichen und Symptome.

In der Sicherheitserweiterung wurde die Kontrolle des Ammoniakspiegels ($< 100 \mu\text{mol/l}$, mit Normierung der Messwerte der lokalen Laboratorien auf Standardwerte) einhergehend mit dem Fehlen klinischer Symptome einer hyperammonämischen Krise erfasst. Diese Kriterien wurden zu allen Messzeitpunkten der Studie von mehr als 50 % der Patienten erfüllt. Am geringsten war der Anteil an Patienten mit Ammoniakspiegeln $< 100 \mu\text{mol/l}$ und ohne klinische Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise mit 57,1 % (8 von 14 Patienten) nach dem dritten Behandlungsmonat. Am höchsten war dieser Anteil mit 100 % nach den Behandlungsmonaten 6 (10 von 10), 12 (6 von 6) und 18 (3 von 3). Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen oder aufgrund des Behandlungsstatus zu Studienbeginn wurden nicht beobachtet.

Der mediane normierte Baseline-Ammoniakspiegel (d. h. in den 7 Tagen vor erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation) betrug $52,4 \mu\text{mol/l}$ (Mittelwert \pm SD = $94,3 \pm 139,28 \mu\text{mol/l}$, Spanne von 15 bis $600 \mu\text{mol/l}$). Am Ende der Umstellungsperiode war der mediane normierte Ammoniakspiegel auf $51,2 \mu\text{mol/l}$ und der mittlere normierte Ammoniakspiegel auf $50,4 \pm 25,65 \mu\text{mol/l}$ gesunken. In Bezug auf den Baseline-Mittelwert wurde bei allen Visiten sowohl in der Umstellungsperiode als auch in der Sicherheitserweiterung eine Reduktion des Ammoniakspiegels festgestellt (Abbildung 4-3).

Der mittlere und der mediane Ammoniakspiegel der Patienten im Alter von < 1 Monat waren bei der Mehrheit der Messungen niedriger als die Ammoniakspiegel der Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate. Der mittlere Baseline-Ammoniakspiegel betrug bei Patienten im Alter von < 1 Monat $108,9 \pm 174,66 \mu\text{mol/l}$ und bei Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monaten $69,8 \pm 46,22 \mu\text{mol/l}$. Für Patienten im Alter von < 1 Monat wurde bei der Mehrheit der Visiten in Bezug auf den Baseline-Wert eine Reduktion des mittleren Ammoniakspiegels beobachtet, während für die Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monaten in der Umstellungsperiode bei der Mehrheit der Visiten eine Steigerung und in der Sicherheitserweiterung bei der Mehrheit der Visiten eine Reduktion der mittleren Ammoniakspiegel beobachtet wurde (Abbildung 4-3).

Tabelle 4-41 zeigt den Anteil der Patienten, die während der Baseline-Periode, der Umstellungsperiode, zum Ende der Umstellungsperiode oder in der Sicherheitserweiterung stets einen kontrollierten Ammoniakspiegel ($< 100 \mu\text{mol/l}$) aufwiesen.

Tabelle 4-41: Patienten ohne unkontrollierte Ammoniakspiegel im Beobachtungszeitraum – weitere Untersuchungen

Kein Ammoniakspiegel $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ im angegebenen Beobachtungszeitraum – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Ammoniak-Baseline-Periode ^a			
Patienten mit Ereignis n (%)	6 (60,0)	5 (83,3)	11 (68,8)
Umstellungsperiode ^b			
Patienten mit Ereignis n (%)	6 (60,0)	1 (16,7)	7 (43,8)
Ende der Umstellung			
Patienten mit Ereignis n (%)	10 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)
Sicherheitserweiterung			
Patienten mit Ereignis n (%)	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
a: Definiert als 7 Tage vor der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation			
b: Patienten mit Ammoniakspiegel $< 100 \mu\text{mol/l}$ an allen Tagen der Umstellungsperiode			

Während in der Baseline-Periode bei 11 von 16 Patienten (68,8 %) jederzeit ein Ammoniakspiegel von $< 100 \mu\text{mol/l}$ festgestellt wurde, lag zum Ende der Umstellung bei allen Patienten (100,0 %) ein Ammoniakspiegel $< 100 \mu\text{mol}$ vor. Während der Umstellungsperiode traten bei 9 von 16 Patienten noch Ammoniakspiegel $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ auf; 7 von 16 Patienten (43,8 %) hatten hingegen über die gesamte Umstellungsperiode kontrollierte Ammoniakspiegel von $< 100 \mu\text{mol/l}$. In der bis zu 24-monatigen Sicherheitserweiterung der Studie betrug die Ammoniakspiegel bei 4 der 16 Patienten (25 %) zu jedem Messzeitpunkt $< 100 \mu\text{mol/l}$.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3 Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HPN-100-009	Eine hyperammonämische Krise war definiert als Anzeichen und Symptome, die mit denen einer Hyperammonämie übereinstimmen (einschließlich häufigem Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Reizbarkeit, aggressivem Verhalten und/oder Somnolenz), mit einem erhöhten Ammoniakspiegel assoziiert sind und eine medizinische Intervention erforderlich machten. Jegliche Hospitalisierung aufgrund einer HAC wurde als SUE erfasst. Analysepopulation: Safety
HAC: hyperammonaemic crisis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Auswertung der Patienten mit einer hyperammonämischen Krise erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Tabelle 4-43 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen keine, eine oder mehrere hyperammonämische Krisen auftraten, vor Studienbeginn, während der Umstellungsperiode und in der Sicherheitserweiterung.

Tabelle 4-43: Hyperammonämische Krisen – weitere Untersuchungen

Hyperammonämische Krisen – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)

Pateinten mit HAC vor Einschluss in die Studie; n (%)			
0	6 (60,0)	3 (50,0)	9 (56,3)
1	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
2	1 (10,0)	0 (0)	1 (6,3)
3	0	0	0
≥ 4	0	0	0
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,5 (0,71)	0,5 (0,55)	0,5 (0,63)
Median	0,0	0,5	0,0
Min, Max	0, 2	0, 1	0, 2
Patienten mit HAC in der Umstellungsperiode; n (%)			
0	10 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
≥ 4	0	0	0
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median	0,0	0,0	0,0
Min, Max	0, 0	0, 0	0, 0
Patienten mit HAC in der Sicherheitserweiterung; n (%)			
0	5 (50,0)	6 (100,0)	11 (68,8)
1	3 (30,0)	0	3 (18,8)
2	2 (20,0)	0	2 (12,5)
3	0	0	0
≥ 4	0	0	0
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,7 (0,82)	0,0 (0,00)	0,4 (0,73)
Median	0,5	0,0	0,0
Min, Max	0, 2	0, 0	0, 2
HAC-Rate vor Einschluss in die Studie^a	0,032	0,009	0,017
HAC-Rate in der Sicherheitserweiterung^b	0,005	0	0,003
<p>a: Berechnet als Summe der (Anzahl an HAC) / Summe der (Patientenalter in Tagen oder 365 Tage, je nachdem, was kleiner war) über alle Patienten in der entsprechenden Gruppe. In der hier betrachteten Kohorte waren alle Pateinten jünger als 365 Tage.</p> <p>b: Berechnet für die ersten 6 Monate der Sicherheitserweiterung als Summe (Anzahl der HAC) / Summe der (Anzahl der Tage in den ersten 6 Monaten, beginnend mit Tag 8, oder Anzahl der Tage unter Glycerolphenylbutyrat, je nachdem, was kleiner war) über alle Patienten in der entsprechenden Gruppe.</p> <p>HAC: <i>hyperammonaemic crisis</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p>			

Vor Beginn der Studie war bei 7 der 16 eingeschlossenen Patienten (43,7 %) mindestens eine hyperammonämische Krise aufgetreten. Während der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat wurden hyperammonämische Krisen vollständig vermieden. In der Sicherheitserweiterung der Studie trat bei 3 von 16 Patienten (18,8 %) eine hyperammonämische Krise und bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) zwei hyperammonämische Krisen auf, wobei alle Patienten mit einer hyperammonämischen Krise beim Einschluss in die Studie jünger als 1 Monat gewesen waren. Im Vergleich zum Zeitraum vor Einschluss in die Studie verringerte sich die Rate der hyperammonämischen Krisen in den ersten 6 Monaten der Sicherheitserweiterung von 0,017 pro Tag und Patient auf 0,003 pro Tag und Patient. Dies entspricht je Patient einer Frequenz von einer hyperammonämischen Krise ca. alle 59 Tage vor Beginn der Studie bzw. einer hyperammonämischen Krise ca. alle 333 Tage in der Sicherheitserweiterung.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.4 Wachstum und Entwicklung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Wachstum und Entwicklung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HPN-100-009	<p>Das Wachstum und die Entwicklung der Patienten wurde beim Screening, an Tag 1 der Behandlung und den Visiten in der Sicherheitserweiterung der Studie als Z-Scores der Körpergröße (bzw. -länge), des Kopfumfangs, des Gewichts, des BMI sowie der BSA erfasst. Die Körpergröße (bzw. -länge), das Gewicht und der Kopfumfang wurden bei jeder Visite zweimal gemessen und für diese Visite ein Mittelwert gebildet. Es wurde dringend empfohlen, die Körperhöhe (bzw. -länge), das Gewicht und den Kopfumfang zu jedem Zeitpunkt zweimal zu messen. Nach Amendment 2 des Studienprotokolls wurde es jedoch nicht mehr als Protokollverletzung angesehen, wenn nur eine Messung durchgeführt wurde.</p> <p>Die Z-Scores wurden auf Grundlage der Wachstumstabellen der US-amerikanischen <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> aus dem Jahr 2000 sowie für den BMI auf Grundlage der Wachstumstabelle der <i>World Health Organization</i> berechnet [29, 30]. Die Z-Scores drücken die Abweichung von einer Referenzpopulation als Vielfache der Standardabweichung aus und reichen von negativen Werten (niedriger als der typische Wert für das jeweilige Alter und Geschlecht) über einen Wert von 0 (typischer Wert für das jeweilige Alter und Geschlecht) bis zu positiven Werten (höher als der typische Wert für das jeweilige Alter und Geschlecht).</p> <p>Analysepopulation: Safety</p>
BMI: <i>body mass index</i> ; BSA: <i>body surface area</i>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Untersuchung des Wachstums und der körperlichen Entwicklung der Patienten erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Wachstum und Entwicklung wurden auf Grundlage der fünf Parameter Körpergewicht (Tabelle 4-45),

Körpergröße (Tabelle 4-46), Kopfumfang (Tabelle 4-47/Tabelle 4-47), Körperoberfläche (Tabelle 4-48) und BMI (Tabelle 4-49/Tabelle 4-49) im Vergleich zum Durchschnitt der Gesamtbevölkerung für das jeweilige Alter bewertet.

Tabelle 4-45: Körpergewicht – weitere Untersuchungen

Z-Score Körpergewicht – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Baseline			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,25 (0,79)	0,14 (1,09)	0,21 (0,88)
Tag 7			
N	6	3	9
Mittelwert (SD)	0,28 (0,52)	1,12 (0,94)	0,56 (0,76)
Monat 1			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	-0,45 (0,97)	-0,5 (0,9)	-0,47 (0,92)
Monat 2			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,49 (0,96)	-0,42 (0,86)	-0,46 (0,89)
Monat 3			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,57 (0,83)	-0,12 (0,8)	-0,39 (0,82)
Monat 4			
N	6	6	12
Mittelwert (SD)	-0,79 (1,09)	-0,02 (1,05)	-0,41 (1,1)
Monat 5			
N	6	5	11
Mittelwert (SD)	-0,33 (1,36)	-0,41 (0,78)	-0,37 (1,08)
Monat 6			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	-0,48 (1,15)	-0,27 (0,62)	-0,38 (0,88)
Monat 9			
N	5	4	9
Mittelwert (SD)	-0,31 (1,55)	-0,42 (0,61)	-0,36 (1,16)
Monat 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N	3	3	6
Mittelwert (SD)	0,17 (1,61)	-0,68 (0,04)	-0,25 (1,12)
Monat 15			
N	2	2	4
Mittelwert (SD)	-0,01 (1,59)	-0,74 (0,01)	-0,38 (1,01)
Monat 18			
N	1	2	3
Mittelwert (SD)	-1,32	-0,59 (0,23)	-0,84 (0,45)
Monat 24/EOT			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	0,25 (1,05)	-0,07 (0,72)	0,09 (0,87)
SD: Standardabweichung; EOT: <i>end of treatment</i>			

Tabelle 4-46: Körpergröße – weitere Untersuchungen

Z-Score Körpergröße – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Baseline			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,49 (1,79)	0,62 (2,93)	0,53 (2,19)
Tag 7			
N	6	3	9
Mittelwert (SD)	0,99 (1,01)	1,74 (2,52)	1,24 (1,54)
Monat 1			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	-0,56 (0,98)	-0,39 (1,59)	-0,5 (1,19)
Monat 2			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,39 (1,34)	-0,32 (1,76)	-0,36 (1,46)
Monat 3			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,34 (1,6)	-0,34 (1,86)	-0,34 (1,64)
Monat 4			
N	6	6	12
Mittelwert (SD)	-0,48 (1,47)	-0,38 (1,84)	-0,43 (1,59)

Monat 5			
N	6	5	11
Mittelwert (SD)	-0,05 (1,14)	-1,02 (1,63)	-0,49 (1,4)
Monat 6			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	0,13 (2,52)	-0,72 (1,78)	-0,29 (2,11)
Monat 9			
N	5	4	9
Mittelwert (SD)	-0,39 (1,85)	-2,06 (1,05)	-1,13 (1,7)
Monat 12			
N	3	3	6
Mittelwert (SD)	-0,61 (0,89)	-1,92 (0,23)	-1,26 (0,92)
Monat 15			
N	2	2	4
Mittelwert (SD)	-0,59 (0,4)	-1,68 (0,56)	-1,14 (0,75)
Monat 18			
N	1	2	3
Mittelwert (SD)	-0,31	-1,44 (0,07)	-1,07 (0,66)
Monat 24/EOT			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	-0,05 (1,53)	-0,58 (2,1)	-0,32 (1,76)
SD: Standardabweichung; EOT: end of treatment			

Tabelle 4-47: Kopfumfang – weitere Untersuchungen

Z-Score Kopfumfang – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Baseline			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,37 (0,86)	0,5 (1,5)	0,41 (1,1)
Tag 7			
N	4	1	5
Mittelwert (SD)	0,19 (2,09)	-0,47	0,06 (1,83)
Monat 1			
N	10	6	16

Mittelwert (SD)	0,23 (1,29)	0,41 (1,52)	0,3 (1,33)
Monat 2			
N	8	6	14
Mittelwert (SD)	0,21 (0,73)	0,08 (1,35)	0,16 (0,99)
Monat 3			
N	9	5	14
Mittelwert (SD)	0,33 (1,11)	-0,67 (0,84)	-0,03 (1,11)
Monat 4			
N	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,05 (0,96)	-0,11 (1,31)	-0,03 (1,1)
Monat 5			
N	6	5	11
Mittelwert (SD)	0,2 (1,21)	0 (1,1)	0,11 (1,11)
Monat 6			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	0,11 (0,84)	-0,22 (1,41)	-0,05 (1,11)
Monat 9			
N	5	4	9
Mittelwert (SD)	-0,34 (0,76)	-1,38 (1,33)	-0,8 (1,12)
Monat 12			
N	3	3	6
Mittelwert (SD)	-0,23 (0,59)	-1,84 (0,83)	-1,03 (1,09)
Monat 15			
N	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,42 (0,81)	-1,13	-0,66 (0,7)
Monat 18			
N	1	2	3
Mittelwert (SD)	-0,3	-1,26 (0,17)	-0,94 (0,57)
Monat 24/EOT			
N	5	4	9
Mittelwert (SD)	0,19 (1,23)	-0,01 (1,36)	0,1 (1,21)
SD: Standardabweichung; EOT: end of treatment			

Tabelle 4-48: Körperoberfläche – weitere Untersuchungen

Z-Score Körperoberfläche – HPN-100-009 – Safety-Population	
	Glycerolphenylbutyrat

	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Baseline			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	-0,18 (2,29)	-0,24 (2,01)	-0,2 (2,12)
Tag 7			
N	6	3	9
Mittelwert (SD)	-0,76 (1,78)	-0,34 (1,83)	-0,76 (1,78)
Monat 1			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,1 (1,64)	-0,07 (1,53)	0,04 (1,55)
Monat 2			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,07 (1,73)	-0,02 (1,34)	-0,05 (1,53)
Monat 3			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,24 (1,71)	0,41 (1,17)	0,02 (1,5)
Monat 4			
N	6	6	12
Mittelwert (SD)	-0,49 (2,13)	0,57 (1,14)	0,04 (1,72)
Monat 5			
N	6	5	11
Mittelwert (SD)	-0,32 (1,81)	0,48 (0,6)	0,05 (1,4)
Monat 6			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	-0,49 (2,79)	0,44 (0,57)	-0,03 (1,96)
Monat 9			
N	5	4	9
Mittelwert (SD)	-0,05 (2,24)	1,01 (0,48)	0,42 (1,7)
Monat 12			
N	3	3	6
Mittelwert (SD)	0,58 (2,69)	0,41 (0,19)	0,5 (1,71)
Monat 15			
N	2	2	4
Mittelwert (SD)	0,33 (2,35)	0,08 (0,39)	0,2 (1,38)
Monat 18			
N	1	2	3

Mittelwert (SD)	-1,56	0,18 (0,38)	-0,4 (1,04)
Monat 24/EOT			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	0,36 (1,94)	0,36 (0,7)	0,36 (1,38)
SD: Standardabweichung; EOT: <i>end of treatment</i>			

Tabelle 4-49: BMI – weitere Untersuchungen

Z-Score BMI – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Baseline			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	0,03 (1,49)	-0,2 (0,9)	-0,05 (1,27)
Tag 7			
N	6	3	9
Mittelwert (SD)	-0,32 (1,17)	0,32 (0,84)	-0,11 (1,07)
Monat 1			
N	10	6	16
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,38)	-0,38 (1,07)	-0,27 (1,24)
Monat 2			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,38 (1,32)	-0,3 (1,04)	-0,35 (1,18)
Monat 3			
N	9	6	15
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,3)	0,12 (0,96)	-0,25 (1,18)
Monat 4			
N	6	6	12
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,82)	0,29 (0,97)	-0,2 (1,48)
Monat 5			
N	6	5	11
Mittelwert (SD)	-0,41 (1,79)	0,26 (0,49)	-0,11 (1,35)
Monat 6			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	-0,74 (2,88)	0,21 (0,6)	-0,26 (2,02)
Monat 9			

N	5	4	9
Mittelwert (SD)	-0,13 (2,39)	1,07 (0,44)	0,4 (1,82)
Monat 12			
N	3	3	6
Mittelwert (SD)	0,64 (2,91)	0,63 (0,22)	0,63 (1,85)
Monat 15			
N	2	2	4
Mittelwert (SD)	0,4 (2,53)	0,38 (0,46)	0,39 (1,49)
Monat 18			
N	1	2	3
Mittelwert (SD)	-1,66	0,4 (0,38)	-0,29 (1,22)
Monat 24/EOT			
N	5	5	10
Mittelwert (SD)	0,37 (2,21)	0,42 (0,99)	0,39 (1,62)
BMI: <i>body mass index</i> ; SD: Standardabweichung; EOT: <i>end of treatment</i>			

Insgesamt gingen mit zunehmender Beobachtungsdauer immer weniger Patienten in die Betrachtung von Wachstum und Entwicklung ein, da Patienten die Studie verließen oder Werte nicht dokumentiert wurden.

Zu Baseline und bei der Visite am Ende der Umstellungsperiode (Tag 7) wurden bei den Patienten bezüglich des Körpergewichts und der Körpergröße Werte gemessen, die über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen (mittlerer Z-Score > 0). Ab der ersten Visite der Sicherheitserweiterung nach dem ersten Behandlungsmonat wurden hingegen bezüglich dieser beiden Parameter stets Werte gemessen, die unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen (mittlerer Z-Score < 0). Die Körpergröße (mittlerer Z-Score in der Sicherheitserweiterung zwischen -0,29 und -1,26) war dabei tendenziell weiter vom Bevölkerungsdurchschnitt entfernt als das Körpergewicht (mittlerer Z-Score zwischen -0,25 und -0,84).

Bezüglich des Kopfumfangs wurden zu Baseline, nach Tag 7, nach den Behandlungsmonaten 1, 2 und 5 und bei Behandlungsende Werte gemessen, die über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen (mittlerer Z-Score > 0). Bei allen anderen Visiten während der Sicherheitserweiterung lagen die Werte der Patienten für den Kopfumfang unter denen des Bevölkerungsdurchschnitts (mittlerer Z-Score < 0).

Die mittleren Z-Scores für die Körperoberfläche waren bei den meisten Visiten nach Baseline > 0, d. h. bei diesem Parameter lagen die Patienten während der Beobachtungszeit meist über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Geschlecht und Alter. Die Abweichung vom

Bevölkerungsdurchschnitt war jedoch meist gering und übertraf erst ab Monat 9 (bei dann noch 9 erfassten Patienten) den Wert 0,05.

Der BMI lag bei allen Visiten im ersten halben Jahr (bis Monat 6) der Behandlung unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht (mittlerer Z-Score < 0) und danach bis Monat 18 darüber (mittlerer Z-Score > 0). Für die Visite in Monat 18 waren nur noch für 3 Patienten BMI-Werte dokumentiert, die bei einem mittleren Z-Score von -0,29 unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen.

4.3.2.3.3.5 Sicherheit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Sicherheit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HPN-100-009	<p>Die Sicherheit der Therapie wurde anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) während der Behandlung mit der Studienmedikation (<i>treatment emergent adverse event</i>; TEAE) untersucht. Ein TEAE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis in einem Patienten, der die Studienmedikation erhalten hatte, mit einem Anfangsdatum ab erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation bis Studienabbruch. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Vorkommnis (einschließlich abweichender Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Einnahme/Therapie einer Studienmedikation assoziiert waren, konnten daher unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation ein TEAE sein. Ein medizinischer Zustand, der bereits vor der Behandlung vorlag und während der Behandlung schwerwiegender oder häufiger wurde, war ebenfalls als UE zu dokumentieren.</p> <p>Beispiele für Ereignisse, die nicht als UE angesehen wurden, sind medizinische Zustände, die bereits vor der Behandlung vorlagen und während der Behandlung nicht schwerwiegender oder häufiger wurden; medizinische oder chirurgische Eingriffe, z. B. Endoskopie oder Appendektomie; Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Vorkommnis auftrat (z. B. soziale, diagnostische, selbst gewählte oder zweckdienliche Hospitalisierung); abnorme Labor- oder Testresultate, die der Prüfarzt nicht als klinisch relevante Änderungen von Baseline bewertete; fehlende Wirksamkeit der Studienmedikation.</p> <p>Lebertransplantationen zur Behandlung einer stabilen zugrundeliegenden Harnstoffzyklusstörung und Zustände oder Vorkommnisse, die sich direkt aus der Lebertransplantation ergaben (z. B. postoperative Schmerzen), wurden zum Zweck der Dokumentation nicht als UE angesehen. Hyperammonämie wurde als UE erfasst, wenn sie klinisch signifikant war, außer der Prüfarzt stellte fest, dass der abnorme Messwert auf einem Messfehler beruhte. Im Falle einer HAC beurteilte der Prüfarzt das auslösende Ereignis, sofern dieses bekannt war.</p> <p>Die Betreuungspersonen der Patienten wurden bei jeder Visite, einschließlich der Visite an Tag 1, bezüglich des Auftretens von UE befragt. Zu diesem Zweck wurden unspezifische Fragen wie „Wie hat sich Ihr Kind in der Zeit seit der letzten Studienvisite gefühlt?“ gestellt. Nach Ende der studiendefinierten Periode zur Dokumentation von UE war die Meldung von UE für den Prüfarzt nur verpflichtend, wenn er oder sie einen Zusammenhang zwischen dem UE und der Studienmedikation erkannte.</p> <p>Der Prüfarzt bewertete den kausalen Zusammenhang jedes UE mit der Studienmedikation auf Grundlage der folgenden Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang: Das Ereignis lässt sich mit anderen Faktoren erklären, wie z. B. der zugrunde liegenden Erkrankung, der Begleitmedikation oder einer Verletzung; es folgte nicht einem bekannten Reaktionsmuster auf die Behandlung mit der Studienmedikation; und/oder es existierte kein zeitlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation. • Möglicher Zusammenhang: Es bestand ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation und das Ereignis ließ sich nicht ohne weiteres mit anderen Faktoren erklären; es folgte jedoch möglicherweise nicht einem bekannten Reaktionsmuster auf die Behandlung mit der Studienmedikation. • Wahrscheinlicher Zusammenhang: Das Ereignis folgte einer nachvollziehbaren zeitlichen Sequenz nach Verabreichung der Studienmedikation und war Teil eines bekannten Reaktionsmusters auf die Behandlung mit der Studienmedikation und

eine plausible alternative Ätiologie konnte nicht identifiziert werden.

Um die Meldepflicht an die Aufsichtsbehörden und die Prüfarzte festzustellen, bewertete der Sponsor der Studie den kausalen Zusammenhang jedes schwerwiegenden UE mit der Studienmedikation auf Grundlage der folgenden Definitionen:

- Ja (wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang): Es bestand die begründete Annahme, dass die Studienmedikation das schwerwiegende UE ausgelöst hat, d. h. es lagen Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem schwerwiegenden UE und der Studienmedikation vor.
- Nein (wahrscheinlich kein kausaler Zusammenhang): Es gab keine faktischen Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang, d. h. es gab keinen plausiblen zeitlichen Zusammenhang oder es gab eine andere Erklärung, die eindeutig eine plausiblere Erklärung für das schwerwiegende UE lieferte.

Zusätzlich wurden folgende Klassifizierungen der TEAE vorgenommen:

Schweregrad

Der Schweregrad der TEAE wurde vom Prüfarzt gemäß NCI-CTCAE, Version 4.03 bewertet. Die CTCAE weisen jedem einzelnen TEAE einen Schweregrad zwischen 1 und 5 auf Grundlage folgender allgemeiner Richtlinie zu:

- Grad 1: Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
- Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkungen bei altersgerechten instrumentellen ATL^a.
- Grad 3: Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; in Behinderung resultierend; Einschränkungen bei selbstversorgenden ATL^b.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis.

Schwerwiegende TEAE

TEAE wurden entweder als schwerwiegend oder als nicht-schwerwiegend klassifiziert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das:

- im Tod resultierte;
- unmittelbar lebensbedrohlich war;
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich machte;
- in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung resultierte;
- in einer angeborenen Fehlbildung/einem Geburtsfehler resultierte;
- in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultierte, insbesondere in Ereignissen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren, im Tod oder der Hospitalisierung resultierten, die aber eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig machten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

TEAE, die zum Therapieabbruch führten

Es wurde dokumentiert, ob ein TEAE zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte.

SOC und PT nach MedDRA

Alle TEAE wurden gemäß MedDRA kodiert und entsprechend den SOC und PT

klassifiziert.
Analysepopulation: Safety
<p>a: Instrumentelle ATL sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc.</p> <p>b: Selbstversorgende ATL sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit.</p> <p>UE: Unerwünschtes Ereignis; TEAE: <i>treatment emergent adverse event</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens; SOC: Systemorganklasse; PT: <i>preferred Term</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i></p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Tabelle 4-51 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat mindestens ein TEAE, mindestens ein schwerwiegendes TEAE oder mindestens ein TEAE, das zum dauerhaften Therapieabbruch führte, auftrat.

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

Treatment emergent adverse events – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Gesamtanzahl TEAE	118	73	191
Patienten mit mindestens 1 TEAE n (%)	10 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)
Patienten mit mindestens 1 TEAE in Zusammenhang mit der Studienmedikation n (%)	5 (50,0)	5 (83,3)	10 (62,5)

Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem TEAE n (%)	7 (70,0)	4 (66,7)	11 (68,8)
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem TEAE in Zusammenhang mit der Studienmedikation n (%)	0	0	0
Patienten mit mindestens 1 TEAE, das zum Therapieabbruch führte n (%)	0	1 (16,7)	1 (6,3)
TEAE: <i>treatment emergent adverse event</i>			

Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat bei allen 16 der 16 eingeschlossenen Patienten (100 %) mindestens ein TEAE auf, wobei bei 10 der 16 Patienten (62,5 %) mindestens ein TEAE auftrat, das nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Bei 11 der 16 Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes TEAE auf (68,8 %), von denen jedoch keines in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Ein Patient (6,3 %) brach die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat aufgrund eines TEAE ab. Das TEAE, das zum Therapieabbruch führte, war eine Erhöhung der Leberenzyme, die während und nach der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat persistierte und als nicht schwerwiegendes TEAE mit Schweregrad 1 eingestuft wurde. Insgesamt wurden über den Behandlungszeitraum bei den 16 eingeschlossenen Patienten 191 TEAE beobachtet. Unterschiede bezüglich des Auftretens von TEAE zwischen den Patienten im Alter von < 1 Monat und den Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-52 gibt einen Überblick über den Schweregrad der in der Studie aufgetretenen TEAE nach CTCAE-Klassifikation sowie den Anteil der Patienten, bei denen während der Behandlung mindestens ein TEAE des jeweiligen Schweregrads auftrat.

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

TEAE gemäß Schweregrad nach CTCAE und maximaler Schweregrad – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Gesamtanzahl TEAE	118	73	191
Grad 1	71	52	123
Grad 2	36	18	54
Grad 3	11	3	14
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0
Patienten mit maximalem Schweregrad des TEAE n (%)	10 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	5 (50,0)	3 (50,0)	8 (50,0)
Grad 3	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; TEAE: *treatment emergent adverse event*

Die meisten TEAE, die in der Studie auftraten, waren mild (Grad 1; 123 Ereignisse) oder moderat (Grad 2; 54 Ereignisse); außerdem wurden 14 schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3) beobachtet. TEAE mit Schweregrad 4 oder 5 traten in der Studie nicht auf. Bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) war das schwerste aufgetretene TEAE ein TEAE mit Schweregrad 1, bei 8 von 16 (50,0 %) Patienten ein TEAE mit Schweregrad 2 und bei 6 von 16 Patienten (37,5 %) ein TEAE mit Schweregrad 3. Allgemeine Unterschiede bezüglich des Schweregrads der TEAE zwischen den Patienten im Alter von < 1 Monat und den Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-53 zeigt die unerwünschten Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, nach Systemorganklasse (SOC) und *preferred term* (PT) sowie CTCAE-Schweregrad.

Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftraten, nach SOC, PT und Schweregrad – weitere Untersuchungen

Patienten mit TEAE nach SOC, PT und Schweregrad – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
SOC PT Schweregrad	< 1 Monat (N = 10)	< 1 Monat (N = 10)	< 1 Monat (N = 10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Grad 1	3 (30,0)	1 (16,7)	4 (25,0)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Anämie	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Grad 1	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Neutropenie	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Thrombozytopenie	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Thrombozytose	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)

Grad 3	0	0	0
Plagiozephalie	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (80,0)	6 (100,0)	14 (87,5)
Grad 1	4 (40,0)	3 (50,0)	7 (43,8)
Grad 2	4 (40,0)	3 (50,0)	7 (43,8)
Grad 3	0	0	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Grad 1	3 (30,0)	1 (16,7)	4 (25,0)
Grad 2	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 3	0	0	0
Erbrechen	2 (20,0)	4 (66,7)	6 (37,5)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	1 (10,0)	3 (50,0)	4 (25,0)
Grad 3	0	0	0
Diarrhö	2 (20,0)	3 (50,0)	5 (31,3)
Grad 1	2 (20,0)	3 (50,0)	5 (31,3)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Flatulenz	2 (20,0)	1(16,7)	3 (18,8)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Zahnen	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)

Grad 3	0	0	0
Obstipation	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
Grad 1	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (18,8)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Fieber	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (80,0)	5 (83,3)	13 (81,3)
Grad 1	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)
Grad 2	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)
Grad 3	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Infektion der oberen Atemwege	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Grad 1	4 (40,0)	0	4 (25,0)
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (10,0)	3 (50,0)	4 (25,0)
Grad 1	0	3 (50,0)	3 (18,8)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Ohreninfektion	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)

Grad 3	0	0	0
Harnwegsinfektion	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (18,8)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Orale Candidose	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Untersuchungen	5 (50,0)	2 (33,3)	7 (43,8)
Grad 1	3 (30,0)	1 (16,7)	4 (25,0)
Grad 2	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 3	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Leberenzym erhöht	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (70,0)	3 (50,0)	10 (62,5)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
Grad 3	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Hyperammonämie	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	2 (20,0)	0	2 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grad 3	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Dehydratation	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Grad 3	0	0	0
Metabolische Azidose	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Lethargie	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (40,0)	3 (50,0)	7 (43,8)
Grad 1	2 (20,0)	3 (50,0)	5 (31,3)
Grad 2	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 3	0	0	0
Husten	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
Grad 1	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (18,8)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Nasenverstopfung	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 1	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 2	0	0	0

Grad 3	0	0	0
Schmerzen im Oropharynx	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (50,0)	4 (66,7)	9 (56,3)
Grad 1	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
Grad 2	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Grad 3	0	0	0
Windeldermatitis	2 (20,0)	4 (66,7)	6 (37,5)
Grad 1	1 (10,0)	3 (50,0)	4 (25,0)
Grad 2	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 3	0	0	0
Ausschlag	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)
Grad 1	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; TEAE: <i>treatment emergent adverse event</i>			

In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten bei jeweils $\geq 50\%$ der eingeschlossenen Patienten TEAE auf. Die TEAE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ waren bei allen Patienten mild oder moderat (Schweregrad 1 oder 2) und umfassten in erster Linie die PT „gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Erbrechen“, „Diarrhö“, „Windeldermatitis“ und „Ausschlag“. Infektionen betrafen am häufigsten die oberen Atemwege, während die häufigste Stoffwechselstörung die Hyperammonämie war. Bei den Patienten im Alter von < 1 Monat und den Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monaten wurden hinsichtlich des Auftretens spezifischer TEAE ähnliche Verteilungen beobachtet.

Die häufigsten TEAE des Schweregrads 3 waren Hyperammonämien. Schwere Hyperammonämien traten bei 3 Patienten auf, wobei 2 Patienten 2 schwere Hyperammonämien hatten, sodass insgesamt 5 Ereignisse erfasst wurden. Weitere TEAE des

Schweregrads 3, die jeweils bei einem Patienten auftraten, waren Anämie, Virusinfektion, verringertes Gewicht und Lethargie (bei demselben Patienten), Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät und Infektion am Ort eines medizinischen Apparates (bei demselben Patienten) sowie bakterielle Meningitis, Bakteriämie und Tracheitis (bei demselben Patienten). Von diesen Ereignissen wurde für die TEAE Anämie, verringertes Gewicht und Lethargie ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. Diese drei TEAE des Schweregrads 3 waren nicht schwerwiegend. Alle anderen TEAE des Schweregrads 3 waren schwerwiegende TEAE.

Tabelle 4-54 gibt einen Überblick über den Schweregrad der in der Studie aufgetretenen schwerwiegenden TEAE nach CTCAE-Klassifikation sowie den Anteil der Patienten, bei denen während der Behandlung mindestens ein TEAE des jeweiligen Schweregrads auftrat.

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

Schwerwiegende TEAE gemäß Schweregrad nach CTCAE und maximaler Schweregrad – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
	< 1 Monat (N = 10)	< 2 Monate (N = 6)	0 bis < 2 Monate (N = 16)
Gesamtanzahl schwerwiegende TEAE	18	7	25
Grad 1	2	1	3
Grad 2	6	5	11
Grad 3	10	1	11
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0
Patienten mit maximalem Schweregrad des schwerwiegenden TEAE n (%)	7 (70,0)	4 (66,7)	11 (68,8)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
Grad 3	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; TEAE: *treatment emergent adverse event*

Insgesamt traten bei 11 Patienten 25 schwerwiegende TEAE auf, von denen nach CTCAE-Klassifikation 11 schwer (Grad 3), 11 moderat (Grad 2) und 3 mild (Grad 1) waren. Bei 5 von 16 Patienten (31,3 %) war das schwerwiegende TEAE mit dem höchsten Schweregrad ein TEAE mit Schweregrad 3 und bei 6 von 16 (37,5 %) Patienten ein TEAE mit Schweregrad 2. Von insgesamt 25 schwerwiegenden TEAE traten 18 bei 7 Patienten im Alter von < 1 Monat und 7 bei 4 Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate auf. Von den 18 schwerwiegenden TEAE bei Patienten im Alter von < 1 Monat hatten 10 den Schweregrad 3, während bei den Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate 1 von 7 schwerwiegenden TEAE den Schweregrad 3 hatte.

Tabelle 4-55 zeigt alle schwerwiegenden Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *preferred term* (PT) sowie CTCAE-Schweregrad.

Tabelle 4-55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC, PT und Schweregrad – weitere Untersuchungen

Patienten mit schwerwiegenden TEAE nach SOC, PT und Schweregrad – HPN-100-009 – Safety-Population			
	Glycerolphenylbutyrat		
SOC PT Schweregrad	< 1 Monat (N = 10)	< 1 Monat (N = 10)	< 1 Monat (N = 10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Neutropenie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 3	0	0	0
Erbrechen	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 1	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grad 2	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Grad 3	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (40,0)	4 (66,7)	8 (50,0)
Grad 1	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Grad 2	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (18,8)
Grad 3	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Bakteriämie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Zellulitis	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Krupp infektiös	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Infektion am Ort eines medizinischen Apparates	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Bakterielle Meningitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Tracheitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	0	0
Grad 3	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Infektion der oberen Atemwege	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Harnwegsinfektion	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Virusinfektion	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (60,0)	0	6 (37,5)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Grad 3	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Hyperammonämie	5 (50,0)	0	5 (31,3)
Grad 1	0	0	0

Grad 2	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Grad 3	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Dehydratation	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Fütterungsstörung	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 2	0	0	0
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Lethargie	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
Atelektase	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 1	0	0	0
Grad 2	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Grad 3	0	0	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE: treatment emergent adverse event			

Die meisten Patienten, bei denen ein schwerwiegendes TEAE auftrat, waren von TEAE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8 von 16 Patienten; 50,0 %) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (6 von 16 Patienten; 37,5 %) betroffen. Die aufgetretenen Infektionen und parasitären Erkrankungen waren sehr heterogen: Gemäß der PT-Kodierung trat keines der beobachteten Ereignisse bei mehr als einem Patienten auf. Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die gemäß CTCAE-Klassifizierung den Schweregrad 3 hatten, waren jeweils ein Vorfall von Bakteriämie, Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät, Infektion am Ort eines medizinischen Apparates, bakterieller Meningitis, Tracheitis und Virusinfektion. Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ waren hauptsächlich von Hyperammonämien betroffen, die als SUE erfasst werden sollten, wenn sie zur Hospitalisierung des betroffenen Patienten führten (siehe Tabelle 4-42). Insgesamt waren 5 von 16 Patienten (31,3 %) von als SUE eingestuften Hyperammonämien betroffen. Bei 2 dieser Patienten war die Hyperammonämie mit dem höchsten Schweregrad nach CTCAE-Klassifizierung ein UE des Schweregrads 2 und bei den verbleibenden 3 Patienten war die Hyperammonämie mit dem höchsten Schweregrad ein UE des Schweregrads 3.

Weitere schwerwiegende TEAE traten in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Gemäß PT-Kodierung betraf nur eines der Ereignisse aus diesen SOC mehr als einen Patienten: Bei 2 Patienten traten als schwerwiegend eingestuft Fälle von Erbrechen auf.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich unter Abschnitt 4.3.2.3.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie HPN-100-009 waren *a priori* keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Dies ist insbesondere auf die sehr geringe Fallzahl (n = 16) zurückzuführen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Bei der Informationsbeschaffung wurde ausschließlich die unkontrollierte Studie HPN-100-009 identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zu beantworten. Ziel der Studie HPN-100-009 war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis 2 Jahren zu untersuchen. Der primäre Endpunkt der Studie war die erfolgreiche Umstellung der Patienten auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln, definiert als plasmatische Ammoniakkonzentration $< 100 \mu\text{mol/l}$. Die Studie bestand aus einer 7-tägigen Umstellungsperiode und einer bis zu 24 Monate dauernden Sicherheitserweiterung. Relevant für die Nutzenbewertung ist nur die Patientenkohorte im Alter von 0 bis < 2 Monate, da diese der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers entspricht. Die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat für ältere Patienten wurde bereits vom G-BA abgeschlossen und der Beschluss am 16.08.2018 veröffentlicht [1]. Für die Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monate, die in die Studie HPN-100-009 eingeschlossen wurden, wurde ein separater Studienbericht angefertigt, der Grundlage für die am 18.12.2018 erfolgte Erweiterung der Zulassung von RAVICTI auf alle Patienten (unabhängig von deren Alter) war.

In der Studie HPN-100-009 wurden insgesamt 16 Patienten mit Glycerolphenylbutyrat behandelt. Sie ist die einzige klinische Studie, in der Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monate untersucht wurde, und stellt die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung dieser Patienten dar. Das Design der Studie erfüllt die Anforderungen der EMA an den pädiatrischen Prüfplan für Glycerolphenylbutyrat, die sich aus der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ergeben.

Mortalität

Gesamtrate der Todesfälle

Die Auswertung der Gesamtrate der Todesfälle erfolgte in der Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Im Verlauf der Studie HPN-100-009 traten bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monate keine Todesfälle auf.

Morbidität

Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln

Die Auswertung der Patienten mit einer erfolgreichen Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln erfolgte in der einarmigen Studie HPN-100-009 deskriptiv anhand der Safety-Population. Patienten galten als erfolgreich umgestellt, wenn der Prüfarzt nach 7 Tagen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat (Umstellungsperiode) die entsprechende Frage im CRF mit „Ja“ beantwortete. In der Sicherheitserweiterung wurde bei jeder Visite dokumentiert, ob bei den Patienten klinische Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie und/oder Ammoniakspiegel $< 100 \mu\text{mol/l}$ vorlagen.

Alle 16 eingeschlossenen Patienten (100,0 %) wurden gemäß der Einschätzung des jeweils behandelnden Prüfarztes erfolgreich und mit kontrollierten Ammoniakspiegeln auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Kein Patient hatte in der Umstellungsperiode mit einer Hyperammonämie assoziierte Anzeichen oder Symptome.

In der Sicherheitserweiterung wurden zu allen Messzeitpunkten der Studie bei mehr als 50 % der Patienten weder Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise noch Ammoniakspiegel $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ beobachtet. Am geringsten war der Anteil an Patienten mit Ammoniakspiegeln $< 100 \mu\text{mol/l}$ und ohne klinische Anzeichen oder Symptome einer hyperammonämischen Krise mit 57,1 % (8 von 14 Patienten) nach dem dritten Behandlungsmonat. Am höchsten war dieser Anteil mit 100 % nach den Behandlungsmonaten 6 (10 von 10), 12 (6 von 6) und 18 (3 von 3).

Der mediane normierte Baseline-Ammoniakspiegel (d. h. in den 7 Tagen vor erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation) betrug $52,4 \mu\text{mol/l}$ (Mittelwert \pm SD = $94,3 \pm 139,28 \mu\text{mol/l}$, Spanne von 15 bis $600 \mu\text{mol/l}$). Am Ende der Umstellungsperiode war der mediane normierte Ammoniakspiegel auf $51,2 \mu\text{mol/l}$ und der mittlere normierte Ammoniakspiegel auf $50,4 \pm 25,65 \mu\text{mol/l}$ gesunken. In Bezug auf den Baseline-Mittelwert wurde bei allen Visiten sowohl in der Umstellungsperiode als auch in der Sicherheitserweiterung eine Reduktion des Ammoniakspiegels festgestellt.

Während in der Baseline-Periode bei 11 von 16 Patienten (68,8 %) jederzeit ein Ammoniakspiegel von $< 100 \mu\text{mol/l}$ festgestellt wurde, lag zum Ende der Umstellung bei allen Patienten (100,0 %) ein Ammoniakspiegel $< 100 \mu\text{mol}$ vor. 7 von 16 Patienten (43,8 %) hatten über die gesamte Umstellungsperiode kontrollierte Ammoniakspiegel von $< 100 \mu\text{mol/l}$. In der bis zu 24-monatigen Sicherheitserweiterung der Studie betrugen die Ammoniakspiegel bei 4 der 16 Patienten (25 %) zu jedem Messzeitpunkt $< 100 \mu\text{mol/l}$.

Hyperammonämische Krisen

Eine hyperammonämische Krise war definiert als Anzeichen und Symptome, die mit denen einer Hyperammonämie übereinstimmen und eine medizinische Intervention erforderlich machten. Die Auswertung der Patienten mit einer hyperammonämischen Krise erfolgte deskriptiv anhand der Safety-Population.

Vor Beginn der Studie war bei 7 der 16 eingeschlossenen Patienten (43,7 %) mindestens eine hyperammonämische Krise aufgetreten. Während der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat

wurden hyperammonämische Krisen vollständig vermieden. In der Sicherheitserweiterung der Studie trat bei 3 von 16 Patienten (18,8 %) eine hyperammonämische Krise und bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) zwei hyperammonämische Krisen auf. Im Vergleich zum Zeitraum vor Einschluss in die Studie verringerte sich die Rate der hyperammonämischen Krisen in den ersten 6 Monaten der Sicherheitserweiterung von 0,017 pro Tag und Patient (1 hyperammonämische Krise alle 59 Tage) auf 0,003 pro Tag und Patient (1 hyperammonämische Krise alle 333 Tage).

Wachstum und Entwicklung

Das Wachstum und die Entwicklung der Patienten wurde als Z-Scores der Körpergröße (bzw. -länge), des Kopfumfangs, des Gewichts, des BMI sowie der Körperoberfläche erfasst. Die Z-Scores wurden auf Grundlage der Wachstumstabellen des US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* aus dem Jahr 2000 sowie für den BMI auf Grundlage der Wachstumstabelle der *World Health Organization* berechnet [29, 30]. Die Untersuchung des Wachstums und der körperlichen Entwicklung der Patienten erfolgte deskriptiv anhand der Safety-Population.

Zu Baseline und bei der Visite am Ende der Umstellungsperiode (Tag 7) wurden bei den Patienten bezüglich des Körpergewichts und der Körpergröße Werte gemessen, die über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen (mittlerer Z-Score > 0). Ab der ersten Visite der Sicherheitserweiterung nach dem ersten Behandlungsmonat wurden hingegen bezüglich dieser beiden Parameter stets Werte gemessen, die unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen (mittlerer Z-Score < 0). Eine ähnliche Entwicklung wurde bezüglich des Kopfumfangs beobachtet, wobei für diesen Parameter auch in der Sicherheitserweiterung vereinzelt Werte gemessen wurden, die oberhalb des Bevölkerungsdurchschnitts für das jeweilige Alter und Geschlecht lagen.

Die mittleren Z-Scores für die Körperoberfläche waren bei den meisten Visiten nach Baseline > 0, d. h. bei diesem Parameter lagen die Patienten während der Beobachtungszeit meist über dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Geschlecht und Alter. Die Abweichung war jedoch größtenteils gering. Der BMI lag bei allen Visiten im ersten halben Jahr (bis Monat 6) der Behandlung unter dem Bevölkerungsdurchschnitt für das jeweilige Alter und Geschlecht (mittlerer Z-Score < 0) und danach darüber (mittlerer Z-Score > 0).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit der Therapie wurde anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) während der Behandlung mit der Studienmedikation (*treatment emergent adverse event*; TEAE) untersucht. Die TEAE wurden nach CTCAE-Schweregrad, als schwerwiegende TEAE und TEAE, die zum Therapieabbruch führten sowie gemäß SOC und PT nach MedDRA klassifiziert. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte deskriptiv anhand der Safety-Population.

Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat bei allen 16 der 16 eingeschlossenen Patienten (100 %) mindestens ein TEAE auf, wobei bei 10 der 16 Patienten (62,5 %) mindestens ein TEAE auftrat, das nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten bei jeweils ≥ 50 % der eingeschlossenen Patienten TEAE auf. Die TEAE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ umfassten in erster Linie die PT „gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Erbrechen“, „Diarrhö“, „Windeldermatitis“ und „Ausschlag“. Infektionen betrafen am häufigsten die oberen Atemwege, während die häufigste Stoffwechselstörung die Hyperammonämie war. Ein Patient (6,3 %) brach die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat aufgrund eines TEAE (persistierende Erhöhung der Leberenzyme, Schweregrad 1) ab.

Bei 11 der 16 Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes TEAE auf (68,8 %), von denen jedoch keines in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Die meisten Patienten, bei denen ein schwerwiegendes TEAE auftrat, waren von TEAE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8 von 16 Patienten; 50,0 %) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (6 von 16 Patienten; 37,5 %) betroffen. Die aufgetretenen Infektionen und parasitären Erkrankungen waren sehr heterogen: Gemäß der PT-Kodierung trat keines der beobachteten Ereignisse bei mehr als einem Patienten auf. Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ waren hauptsächlich von Hyperammonämien betroffen, die als SUE erfasst werden sollten, wenn sie zur Hospitalisierung des betroffenen Patienten führten. Weitere schwerwiegende TEAE traten in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Gemäß PT-Kodierung betraf nur eines der Ereignisse aus diesen SOC mehr als einen Patienten: Bei 2 Patienten traten als schwerwiegend eingestufte Fälle von Erbrechen auf.

Die meisten TEAE, die in der Studie auftraten, waren mild (Grad 1; 123 Ereignisse) oder moderat (Grad 2; 54 Ereignisse). Bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) war das schwerste aufgetretene TEAE ein TEAE mit Schweregrad 1, bei 8 von 16 (50,0 %) Patienten ein TEAE mit Schweregrad 2 und bei 6 von 16 Patienten (37,5 %) ein TEAE mit Schweregrad 3. Die häufigsten TEAE des Schweregrads 3 waren Hyperammonämien. Schwere Hyperammonämien traten bei 3 Patienten auf, wobei 2 Patienten 2 schwere Hyperammonämien hatten, sodass insgesamt 5 Ereignisse erfasst wurden. Weitere TEAE des Schweregrads 3, die jeweils bei einem Patienten auftraten, waren Anämie, Virusinfektion, verringertes Gewicht und Lethargie (bei demselben Patienten), Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät und Infektion am Ort eines medizinischen Apparates (bei demselben Patienten) sowie bakterielle Meningitis, Bakteriämie und Tracheitis (bei demselben Patienten).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Studie HPN-100-009, der einzigen für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevanten Studie, handelt es sich um eine offene und nicht-kontrollierte, einarmige Studie der Evidenzstufe IV. Das Verzerrungspotential dieser Studie wird daher als hoch eingestuft.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies gilt insbesondere für seltene Erkrankungen.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet, den Harnstoffzyklusstörungen, handelt es sich um eine solche sehr seltene Erkrankung. Die vorliegende Zielpopulation bezieht sich zudem auf nur einen sehr kleinen Teil der Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen, nämlich Neugeborene im Alter von 0 bis < 2 Monate. Die Durchführung einer RCT ist für diese kleine Zielpopulation in einer sehr kurzen Lebensspanne (2 Monate) praktisch nicht möglich. Eine einarmige Beobachtungsstudie stellt daher in der vorliegenden Indikation bzw. für die vorliegende Zielpopulation die bestmögliche Evidenz dar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei Glycerolphenylbutyrat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Dieser Nachweis ist für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von ≥ 2 Monaten mit Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 bereits erbracht worden [1]. Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des Zusatznutzens daher ausschließlich für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten untersucht, die seit der Erweiterung des Anwendungsgebiets des Fertigarzneimittels RAVICTI auf alle Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen vom 18.12.2018 erstmals mit Glycerolphenylbutyrat behandelt werden können.

Patienten, bei denen Harnstoffzyklusstörungen bereits in den ersten 2 Lebensmonaten symptomatisch werden, sind besonders schwer von dieser Erkrankung betroffen [4]. 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 daher die dauerhafte Vorbeugung und Therapie der Hyperammonämie und ihrer kurz- und langfristigen Folgen durch eine zuverlässige Senkung des plasmatischen Ammoniakspiegels [4]. Zur Dauertherapie von Harnstoffzyklusstörungen stehen für Patienten bis zum 2. Lebensmonat bisher nur Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] oder Pheburane[®]) und Carglumsäure (Carbaglu[®]) als zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung [31-34].

Der bisher bei den meisten in den ersten 2 Lebensmonaten betroffenen Patienten eingesetzte Wirkstoff ist Natriumphenylbutyrat. Dieser Wirkstoff weist jedoch erhebliche Nachteile auf, die seine Anwendung in den ersten beiden Lebensmonaten erschweren:

- Aufgrund der kurzen Wirkdauer muss Natriumphenylbutyrat zu jeder Mahlzeit eingenommen werden, d. h. 4- bis 6-mal täglich.
- 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. Das Fertigarzneimittel Pheburane[®] bietet zwar eine gewisse Verbesserung, falls die Einnahme des Granulats 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 Hypernatriämie, 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. 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 für Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen. Dieser Einschätzung folgte sowohl das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) als auch das *Paediatric Committee* (PDCO) der EMA [2, 35-41].

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

Aussagen zu den Ergebnissen der klinischen Studie HPN-100-009

Bei allen 16 eingeschlossenen Patienten der einarmigen Studie HPN-100-009 gelang die Umstellung der Behandlung auf Glycerolphenylbutyrat bei kontrollierten Ammoniakspiegeln. Der mittlere plasmatische Ammoniakspiegel wurde während der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat von $94,3 \pm 139,28 \mu\text{mol/l}$ auf $50,4 \pm 25,65 \mu\text{mol/l}$ abgesenkt. In der siebentägigen Umstellungsperiode traten zudem unter Glycerolphenylbutyrat keine (symptomatischen) hyperammonämischen Krisen auf. Insgesamt zeigte die Studie HPN-100-

009 daher, dass bei einer Umstellung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen auf Glycerolphenylbutyrat die Kontrolle des Ammoniakspiegels auch bei Neugeborenen gewährleistet ist.

In der weiterführenden Sicherheitserweiterung der Studie traten zwar bei einigen Patienten Ammoniakspiegel $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ auf, davon waren jedoch zu keinem Messzeitpunkt mehr als 57,1 % der Patienten betroffen. Die Rate der symptomatischen hyperammonämischen Krisen lag in der Sicherheitserweiterung bei 0,003 Krisen pro Patient und Tag, nachdem diese Rate in der siebentägigen Baseline-Phase der Studie bei 0,017 Krisen pro Patient und Tag gelegen hatte. Die Sicherheitserweiterung der Studie zeigte daher, dass mit Glycerolphenylbutyrat langfristig kontrollierte Ammoniakspiegel sichergestellt werden können, wenn die Patienten bereits als Neugeborene auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt werden.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich bezüglich ihrer körperlichen Entwicklung in der bis zu 24-monatigen Sicherheitserweiterung der Studie meist unter dem Durchschnitt für ihr jeweiliges Alter und Geschlecht. Dies ist eine bekannte Komplikation von Harnstoffzyklusstörungen [4]. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie HPN-100-009 bleibt unklar, inwiefern die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat die Entwicklung und das Wachstum von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen verbessert.

Sowohl in der Umstellungsperiode als auch in der Sicherheitserweiterung wurden keine schwerwiegenden Sicherheitssignale identifiziert, bei denen vom Prüfarzt ein Zusammenhang mit Glycerolphenylbutyrat hergestellt wurde. Die auftretenden schwerwiegenden und schweren TEAE waren insbesondere Hyperammonämien, die offensichtlich im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und im vorliegenden Dossier daher als Morbiditätsparameter aufzufassen sind, und verschiedene Infektionen. Häufig beobachtete nicht schwere TEAE waren insbesondere gastrointestinale und die Haut betreffende Ereignisse sowie milde oder moderate Infektionen. Gastrointestinale Ereignisse stellen bekannte Nebenwirkungen von Glycerolphenylbutyrat dar, die auch bei älteren Patienten beobachtet werden [42]. Die beobachteten Hautbeschwerden (hauptsächlich Windeldermatitis und Ausschlag) und Infektionen (am häufigsten die oberen Atemwege betreffend) werden hingegen in der Fachinformation nicht als Nebenwirkungen aufgeführt und stehen in der Studie HPN-100-009 möglicherweise im Zusammenhang mit dem jungen Alter der eingeschlossenen Patienten. Todesfälle traten während der Studie HPN-100-009 nicht auf.

Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat

Die Ergebnisse der Studie HPN-100-009 zeigen, dass Glycerolphenylbutyrat auch bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten geeignet ist, um den Ammoniakspiegel zu kontrollieren und hyperammonämische Krisen zu vermeiden. Das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs scheint zudem bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit dem bei älteren Patienten grundsätzlich vergleichbar zu sein. Das *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) der EMA hat daher im Vergleich zur ursprünglichen Zulassung keine weiteren Sicherheitssignale identifiziert [3]. Insgesamt kommt das CHMP zu dem

Schluss, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten vergleichbar mit dem bei älteren Patienten sind [3].

Auch Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten profitieren daher von den patientenrelevanten Vorteilen, die eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bei älterem Patienten im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen (hauptsächlich Natriumphenylbutyrat) aufweist. Dies sind im Einzelnen:

- Erhebliche Reduktion der Natrium- und Volumenbelastung. Da Glycerolphenylbutyrat natriumfrei ist, besteht im Zusammenhang mit der Gabe nicht die Gefahr von Hybernatriämie, Hypervolämie, Hypokaliämie oder einer Störung des Säure-Basen-Haushalts. Diese Ereignisse wurden dementsprechend in der Studie HPN-100-009 auch nicht beobachtet.
- Flüssige und geschmacksneutrale Darreichungsform. Im Vergleich zu den sehr bitteren und als Tabletten oder Granulat vorliegenden Therapiealternativen kann Glycerolphenylbutyrat auch bei Neugeborenen oral ohne den Zusatz größerer Flüssigkeitsmengen verabreicht werden. Dadurch wird die Darreichung vereinfacht und unerwünschte Ereignisse wie das Erbrechen der Medikation und damit verbundene unabsichtliche Unter- oder Überdosierungen vermieden, die im Zusammenhang mit der Aufnahme großer Wirkstoff- und Flüssigkeitsmengen stehen. Die Verwendung von Nasogastralsonden und perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonden (PEG-Sonden), die aufgrund der geschilderten Schwierigkeiten bei der Verabreichung der vorhandenen Therapiealternativen häufig notwendig ist, kann zudem durch die direkte Einstellung auf Glycerolphenylbutyrat erheblich reduziert oder vermieden werden.
- Umwandlung in den aktiven Metaboliten im Dünndarm und dadurch bedingte langsamere und kontinuierlichere Absorption des Wirkstoffs. Es resultiert eine gleichmäßigere Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselendpunkte, eine bessere/stabilere Kontrolle der Ammoniak-Blutwerte über den Tag und eine Verringerung der hyperammonämischen Ereignisse. Aufgrund dieser günstigen Eigenschaften ist in der Langzeittherapie mit einer Verringerung von krankheitsbedingten Komplikationen und einer besseren körperlichen und geistigen Entwicklung der Kinder zu rechnen.
- Vermeiden des unangenehmen Körpergeruchs (Odor), der unter einer Alternativtherapie mit Natriumphenylbutyrat häufig ist und von den Betroffenen sowie deren Umfeld häufig als eine starke emotionale Belastung wahrgenommen wird.

Im Vergleich zu den bisher für Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten verfügbaren Therapieoptionen besteht daher ein Zusatznutzen für Glycerolphenylbutyrat im Wesentlichen hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch die verbesserte Ammoniakkontrolle und die damit einhergehende

Vermeidung hyperammonämischer Krisen und Langzeitfolgen für Wachstum und Entwicklung der Patienten, einer Vermeidung von Nebenwirkungen durch die aufgrund der flüssigen, geschmacksneutralen und kleinvolumigeren Darreichungsform verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität, die sich aus den genannten Vorteilen sowie der Vermeidung der Anlage von Nasogastral- und PEG-Sonden ergibt.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 0 bis < 2 Monaten	Nicht quantifizierbar, Ausmaß mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entsprechend den Vorgaben in Abschnitt 4.2.2 wurde sowohl in Studienregistern als auch in bibliografischen Datenbanken systematisch nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monate herangezogen werden können. Die Suche ergab keine Treffer, sodass nach weiteren Studien in der relevanten Patientenpopulation ohne Einschränkung des Studientyps recherchiert wurde. Das Ziel war es, die bestverfügbare Evidenz für das Ausmaß des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten zu finden.

Die Studie HPN-100-009 ist die einzige Studie, die gemäß der Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit einer Harnstoffzyklusstörung einzuschließen ist. Es sind neben der Studie HPN-100-009 keine weiteren Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet zu erwarten, da gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 „weltweit (...) unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ sind. Darüber hinaus handelt es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um äußerst seltene Erkrankungen (*orphan disease*).

Im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Glycerolphenylbutyrat wurde gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ein pädiatrisches Prüfkonzept mit den Zulassungsunterlagen bei der EMA eingereicht. Der Pädiatrieausschuss der EMA prüfte und genehmigte das vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept (EMEA-000297-PIP02-12) am 03. September 2013 und stimmte insgesamt zwei Anpassungen des pädiatrischen Prüfplans (EMEA-000297-PIP02-12-M01 und EMEA-000297-PIP02-12-M02) am 14. März 2014 und am 17. Juli 2018 zu [2, 43, 44].

Für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat in der pädiatrischen Population im Alter von 0 bis < 2 Monate wurde eine multizentrische, nichtvergleichende, offene klinische Studie von der EMA als wissenschaftlich angemessen und ethisch vertretbar anerkannt. Eine placebokontrollierte Studie wurde hingegen aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vulnerabilität der zu untersuchenden Studienpopulation als nicht praktikabel und ethisch nicht vertretbar eingeschätzt [2]. Eine aktiv-kontrollierte Studie wurde aufgrund der vorhandenen Erkenntnisse bezüglich der pharmakologischen Eigenschaften von Glycerolphenylbutyrat und möglichen Komparatoren als nicht notwendig erachtet, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis des Wirkstoffs bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten zu belegen [43]. Am 17. Juli 2018 stimmte die EMA der Änderung des pädiatrischen Prüfplans zu, dass mindestens 6 anstatt wie ursprünglich angedacht mindestens 8 Patienten im Alter von 1 bis < 2 Monate für die Studie HPN-100-009 rekrutiert werden müssen. Die Gesamtanzahl von 16 zu rekrutierenden Patienten blieb von der Änderung unberührt. Die EMA bestätigte, dass die vorgenommene Änderung des pädiatrischen Prüfplans die wissenschaftliche Aussagekraft der Studie HPN-100-009 nicht beeinträchtigt [44].

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Ammoniakspiegel ist bei Harnstoffzyklusstörungen der wesentliche Endpunkt in klinischen Studien und der klinischen Anwendung; dem wurde auch im GPB-Studienprogramm Rechnung getragen.

Der Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels (*Upper limit of normal*, ULN) und der Kontrolle der Symptomatik wiesen Lee et al. auf der Basis umfassender Daten nach [13]:

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Erstens stieg die Anzahl der Patienten mit hyperammonämischen Krisen (HAC) proportional zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels (ULN). Zweitens waren der Zeitraum bis zur ersten HAC signifikant kürzer und das Risiko von HAC signifikant größer bei Patienten mit einem Ammoniaknüchternspiegel $\geq 1,0$ ULN als bei solchen mit Nüchternspiegeln $< 0,5$ ULN. Dieses gesteigerte Risiko war noch ausgeprägter, wenn Patienten unter 6 Jahren (bei denen Nüchternspiegel schwer erhebbbar waren), aus den Analysen herausgenommen wurden. Weiterhin korrelierte die kumulative Rate von HAC über 12 Monate stark mit dem Ammoniaknüchternspiegel; sie lag bei Patienten mit Ammoniaknüchternspiegeln $\geq 1,0$ ULN mehr als 5-mal höher als bei Patienten mit Nüchternspiegeln $< 0,5$ ULN.

Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in der Negative Opinion des CHMP zu HEPARESC in der Indikation UCD wider. Die EMA beschreibt Ammoniak als wesentliches Toxin, das im Blut kumuliert und negative Ereignisse induziert: *“These (UCDs) are rare inborn conditions in which the liver does not produce particular enzymes involved in removing nitrogen from the body via a substance called urea. As a result, toxic waste products build up in the blood in the form of ammonia which can lead to brain damage, convulsions (fits), coma and death.”* [14].

[Übersetzung des Zitats: „Diese (UCDs) sind seltene angeborene Erkrankungen, bei denen die Leber gewisse Enzyme nicht produziert, welche an der Stickstoffausscheidung des Körpers über die Bildung von Harnstoff beteiligt sind. In Folge entsteht im Blut das giftige Abfallprodukt Ammoniak, das zu Gehirnschäden, Krämpfen, Koma oder Tod führen kann.“]

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Referenzen
HPN-100-009	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs)	Register [21-23]; Studienbericht [24]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlich en 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 § 35 a SGB V - Glycerolphenylbutyrat. [Zugriff: 03.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-303_BAnz.pdf.
2. European Medicines Agency (2013): Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral EMEA-000297-PIP02-12.
3. European Medicines Agency (2018): CHMP extension of indication variation assessment report Ravicti. EMEA/H/C/003822/II/0019.
4. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. (2018): Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Methodenreport zur Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0061_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. (2012): Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis; 7:32.
6. Häberle J (2014): Hyperammonämie. Monatsschr Kinderheilkd; 162:341-55.
7. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, et al. (2013): Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology; 57(6):2171-9.
8. 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.

9. 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.
10. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J (2014): A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 113(1-2):127-30.
11. 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.
12. 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.
13. Lee B, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Feigenbaum A, Berry SA, et al. (2015): Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. *Genetics in Medicine*; 17(7):561-8.
14. 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.
15. Häberle J (2011): Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*; 170(1):21-34.
16. Bodamer O (2009): Angeborene Stoffwechselstörungen. *Klinik, Diagnostik und Therapie. Pädiatrie & Pädologie*; 44(4):36-9.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Astofase Alfa. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf.
18. Albers CA, Grieve AJ (2007): Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 25(2):180-90.
19. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2004): Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/fileadmin/ethikkommission/2012_2013/Gesetze_und_Ordnungen/GCP_V_Stand_Oktober_2012.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
21. Horizon Therapeutics Llc (2014): HPN-100-009 2016-003460-38 (EudraCT Number) - A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT02246218). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02246218>

22. Horizon Therapeutics Llc (2016): HPN-100-009 - An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) - EU-CTR (2016-003460-38). [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003460-38
23. Horizon Therapeutics Llc (2014): 2016-003460-38 HPN-100-009 - An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) - WHO ICTRP (NCT02246218). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246218>
24. Horizon Therapeutics Llc. Clinical Study Report. HPN-100-009_Addendum: An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) of 18.12.2017. 2017.
25. 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.
26. 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.
27. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, Pedron-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. (2014): Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet journal of rare diseases*; 9:187.
28. Karvanen J (2003): The Statistical Basis of Laboratory Data Normalization. *Drug Information Journal*; 37(1):101-7.
29. Centers for Disease Control and Prevention (2000): A SAS Program for the 2000 CDC Growth Charts (ages 0 to <20 years). [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm>.
30. World Health Organization (2018): The WHO Child Growth Standards. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <https://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
31. 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>.
32. Swedish Orphan Biovitrum International A. B. (2016): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 02.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. 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.
34. Orphan Europe Recordati Group (2017): Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 18.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of carbamoyl-phosphate

- synthase-1 deficiency. EMA/COMP/110042/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093949.pdf.
36. European Medicines Agency (2014): Public summary of opinion on orphan designation. Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) for the treatment of argininosuccinic aciduria. EMA/COMP/123458/2010 Rev.1. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500093953.pdf.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. European Medicines Agency (2014): Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-000297-PIP02-12-M01.
44. European Medicines Agency (2018): Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-000297-PIP02-12-M02.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2018 December 10	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2018	
Zeitsegment	1974 bis zum 10. Dezember 2018	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp glycerol phenylbutyrate/	04
2	glycerol phenylbutyrate.mp.	114
3	ravicti.mp.	23
4	HPN-100.mp.	30
5	HPN100.mp.	1
6	HPN 100.mp.	30
7	GT4P.mp.	6
8	or/1-7	125

Tabelle 4-58: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to December 06, 2018	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2018	
Zeitsegment	1946 bis zum 10. Dezember 2018	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	glycerol phenylbutyrate.mp.	36
2	ravicti.mp.	3
3	HPN-100.mp.	6
4	HPN100.mp.	0
5	HPN 100.mp.	6
6	GT4P.mp.	2
7	or/1-6	38

Tabelle 4-59: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library – Advanced Search	
Datum der Suche	11.12.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	„Trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"glycerol phenylbutyrate"	17
2	ravicti	3
3	HPN-100	7
4	HPN100	0
5	“HPN 100”	7
6	GP4T	3
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	20
8	#7 in trials	18

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der bibliographischen Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit sind die Suchstrategien im Anhang 4-A1 geeignet sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu identifizieren.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Bei der bibliographischen Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit sind die Suchstrategien im Anhang 4-A1 geeignet sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu identifizieren.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit sind die Suchstrategien im Anhang 4-B1 geeignet sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu identifizieren.

Tabelle 4-60: Recherche im Studienregister Clinical Trials

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.12.2018
Suchstrategie	"glycerol phenylbutyrate" OR ravicti OR HPN-100 OR HPN100 OR "HPN 100" OR GT4P
Treffer	18

Tabelle 4-61: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.12.2018
Suchstrategie	"glycerol phenylbutyrate" OR ravicti OR HPN-100 OR HPN100 OR "HPN 100" OR GT4P
Treffer	7

Tabelle 4-62: Recherche im Studienregister ICTRP der WHO

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.12.2018
Suchstrategie	"glycerol phenylbutyrate" OR ravicti OR HPN-100 OR HPN100 OR "HPN 100" OR GT4P
Treffer	28 (20 Studien)

Tabelle 4-63: Recherche im Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder

Studienregister	Klinische Prüfungen unter PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	13.12.2018
Suchstrategie	<p>Suche nach: <input type="text" value="glycerol phenylbutyrate"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="glycerolphenylbutyrat"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="glycerol phenylbutyrate"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="glycerolphenylbutyrat"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="ravicti"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="HPN-100"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="HPN100"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="HPN 100"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="GT4P"/> in <input type="text" value="Textfelder"/></p> <p>(((((ASUINN="glycerol phenylbutyrate"? OR ASUSUPPCODE="glycerol phenylbutyrate"? OR ASUODESCNAME="glycerol phenylbutyrate"?)) OR (ASUINN="glycerolphenylbutyrat "? OR ASUSUPPCODE="glycerolphenylbutyrat "? OR ASUODESCNAME="glycerolphenylbutyrat "?)) OR FT=glycerol phenylbutyrate?) OR FT=glycerolphenylbutyrat ?) OR FT=ravicti?) OR FT=HPN-100?) OR FT=HPN100?) OR FT=HPN 100?) OR FT=GT4P?</p>
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Registerrecherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit sind die Suchstrategien im Anhang 4-B1 geeignet sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu identifizieren.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Bei der Registerrecherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit sind die Suchstrategien im Anhang 4-B1 geeignet sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu identifizieren.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der bibliographischen Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Die im Folgenden aufgelisteten Publikationen umfassen daher Evidenz aus RCT sowie aus nicht randomisierten, vergleichenden Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen.

Tabelle 4-64: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer der bibliographischen Literaturrecherche

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Longo N, Holt RJ (2017): Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. Expert Opinion on Orphan Drugs; 5(12):999-1010.	A1
2	Hook D, Diaz GA, Lee B, Bartley J, Longo N, Berquist W, et al. (2016): Protein and calorie intakes in adult and pediatric subjects with urea cycle disorders participating in clinical trials of glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism Reports; 6:34-40.	A1
3	Lee B, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Feigenbaum A, Berry SA, et al. (2016): Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. Molecular Genetics and Metabolism; 117(1):27-32.	A1
4	Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, et al. (2013): Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology; 57(6):2171-9.	A1
5	Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. (2011): Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism; 103(4):323-9.	A1
6	Lee B, Rhead W, Diaz GA, Scharschmidt BF, Mian A, Shchelochkov O, et al. (2010): Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: Safety, pharmacokinetics and ammonia control. Molecular Genetics and Metabolism; 100(3):221-8.	A1

7	Nct (2017): Study of Glycerol Phenylbutyrate & Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Naïve Patients With Urea Cycle Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/nct03335488 ;	A1
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der bibliographischen Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Alle im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 aufgelistet.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Bei der bibliographischen Recherche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-A1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Alle im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 aufgelistet.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Registersuche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Die im Folgenden aufgelisteten Publikationen umfassen daher sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen.

Tabelle 4-65: Ein- und Ausschluss von Studien aus der Recherche in Studienregistern

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
1	A Randomised, Controlled, Open-Label Parallel Arm Study of Safety, PK and Ammonia Control of RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Treatment Naïve Patients With Urea Cycle Disorders	NCT03335488	A1
2	A Double Blind, Placebo Controlled, Dose Escalation Trial of Glycerol Phenylbutyrate Corrector Therapy for Cystic Fibrosis	NCT02323100	A1
3	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs)	NCT02246218	E*
4	Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease	NCT02094222	A1
5	Phenylbutyrate Response As a Biomarker for Alpha-Synuclein Clearance From Brain	NCT02046434	A1
6	Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease - ClinicalTrials.gov	NCT01949766	A1
7	Use of Glycerol Phenylbutyrate (Ravicti™) as a Chaperone to Stabilize Enzyme in Patients With MCAD Deficiency Due to the Common MCAD 985A>G (K304E) Mutation	NCT01881984	A1
8	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment With HPN-100, in Pediatric Subjects Under 6 Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs)	NCT01347073	A1†
9	To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of Urea Cycle Disorders (UCDs) - ClinicalTrials.gov	NCT01257737	A1

10	Double-Blind Randomized Placebo-Control Trial to Evaluate Electrocardiogram Effects of HPN-100 as Defined by Clinical and Supratherapeutic Dose in Healthy Men and Women	NCT01135680	A1
11	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy	NCT00999167	A1
12	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders (Help UCD)	NCT00992459	A1
13	A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group - ClinicalTrials.gov	NCT00986895	A1
14	A Randomized, Crossover, Open-label Phase 1 Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)	NCT00977600	A1
15	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age With Urea Cycle Disorders, With a Long-Term Safety Extension	NCT00947544	A1
16	A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD)	NCT00947297	A1
17	A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Buphenyl® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients With Urea Cycle Disorders	NCT00551200	A1
18	Long-Term Registry of Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs)	NCT01948427	A7
19	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) - EU-CTR	2014-003249-82	A1 [†]
20	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) - EU-CTR	2014-003248-12	A1 [†]
21	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN 100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension - EU-CTR	2014-003247-36	A1
22	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN 100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension - EU-CTR	2014-003246-26	A1
23	A Randomised, Controlled, Open-Label Parallel Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics and Ammonia Control of RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate [GPB]) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in Phenylbutyrate Treatment Na ⁺ -ve Patients with Urea Cycle Disorders (UCDs) - EU-CTR	2015-000075-27	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

24	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTIA®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) - EU-CTR	2016-003460-38	E*
25	A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders - EU-CTR	2008-003865-23	A1
26	A Phase 2, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]) Compared to Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Subjects with Urea Cycle Disorders - WHO ICTRP	2008-003865-23	A1
27	Transition From Buphenyl to RAVICTI for the Therapy of Byler Disease - WHO ICTRP	NCT01949766	A1
28	A Randomised, Controlled, Open-Label Crossover Study of the Safety, Pharmacokinetics and Ammonia Control of RAVICTIA® (Glycerol Phenylbutyrate [GPB]) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate (NaPBA) in Phenylbutyrate Treatment Na ⁺ ve Patients with Urea Cycle Disorders (UCDs) - WHO ICTRP	2015-000075-27	A1
29	A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) - WHO ICTRP	NCT00947297	A1
30	A Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects With Hepatic Impairment With Cirrhosis and to a Control Group - WHO ICTRP	NCT00986895	A1
31	Double-Blind Randomized Placebo-Control Trial to Evaluate Electrocardiogram Effects of HPN-100 as Defined by Clinical and Supratherapeutic Dose in Healthy Men and Women - WHO ICTRP	NCT01135680	A1
32	Use of Glycerol Phenylbutyrate (Ravictia®,) as a Chaperone to Stabilize Enzyme in Patients With MCAD Deficiency Due to the Common MCAD 985A>G (K304E) Mutation - WHO ICTRP	NCT01881984	A1
33	Expanded Access Protocol for an Intermediate Size Population - RAVICTI for Byler Disease - WHO ICTRP	NCT02094222	A1
34	European patients' registry for urea cycle defects and organic acidaemias (E-IMD) - WHO ICTRP	DRKS00013085	A7
35	A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Buphenyl® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients With Urea Cycle Disorders - WHO ICTRP	NCT00551200	A1
36	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders (Help UCD) - WHO ICTRP	NCT00992459	A1
37	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTIA®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) - WHO ICTRP	NCT02246218	E*

38	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age With Urea Cycle Disorders, With a Long-Term Safety Extension - WHO ICTRP	NCT00947544	A1
39	A Randomized, Crossover, Open-label Phase 1 Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) - WHO ICTRP	NCT00977600	A1
40	Long-Term Registry of Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs) - WHO ICTRP	NCT01948427	A7
41	Phenylbutyrate Response As a Biomarker for Alpha-Synuclein Clearance From Brain - WHO ICTRP	NCT02046434	A1
42	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy - WHO ICTRP	NCT00999167	A1
43	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment With HPN-100, in Pediatric Subjects Under 6 Years of Age With Urea Cycle Disorders (UCDs) - WHO ICTRP	NCT01347073	A1 [†]
44	A Randomised, Controlled, Open-Label Parallel Arm Study of Safety, PK and Ammonia Control of RAVICTIÂ® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid and Sodium Phenylbutyrate in Phenylbutyrate Treatment Na ⁺ -ve Patients With Urea Cycle Disorders - WHO ICTRP	NCT03335488	A1
45	Long Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders - WHO ICTRP	NCT01257737	A1
<p>* Eingeschlossen wurde nur die für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevante Patientenkohorte im Alter von 0 bis < 2 Monate.</p> <p>[†] Es handelt sich um die Studie HPN-100-012. Laut Studienprotokoll konnten in diese Studie Patienten im Alter von 29 Tagen bis 6 Jahren eingeschlossen werden. Der jüngste eingeschlossene Patient war jedoch bei Einschluss in die Studie ≥ 2 Monate alt, sodass in der Studie keine für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevanten Daten erhoben wurden.</p> <p>Ausschlussgründe: A1 – Population nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A7 – Keine Ergebnisse verfügbar; Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, Keine Primärpublikation E – Einschluss</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Registersuche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Alle ausgeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff sind in Anhang 4-D1 aufgelistet.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Bei der Registersuche erfolgte keine Einschränkung auf den Studientyp. Somit identifizierte die Recherche gemäß der in Anhang 4-B1 gelisteten Suchstrategien sowohl RCT als auch nicht randomisierte, vergleichende Studien und Ergebnisse weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff. Die Bewertung der Relevanz erfolgte unabhängig vom Studiendesign. Alle ausgeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff sind in Anhang 4-D1 aufgelistet.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

In die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten wurden keine RCT eingeschlossen. Der Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der die Zulassungserweiterung begründenden einarmigen Studie HPN-100-009. Die Methodik der Studie wird in Tabelle 4-66 gemäß den Vorgaben von TREND dargestellt.

Tabelle 4-66: Studiendesign und Methodik für Studie HPN-100-009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<u>Hintergrund</u> Hintergrund der Studie ist die unzureichende Datenlage zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von RAVICTI bei Kindern mit einer genetischen Harnstoffzyklusstörung. <u>Rationale</u> Neugeborene unter zwei Monaten haben möglicherweise eine unausgereifte exokrine Pankreasfunktion, welche die Hydrolyse von RAVICTI beeinflussen könnte. Dieser Umstand kann zu Beeinträchtigungen der Absorption von Phenylbutyrat und möglicherweise zu einer Hyperammonämie führen. Die begrenzt verfügbaren Daten deuten zwar darauf hin, dass Pankreasenzyme, welche für die Hydrolyse benötigt werden (<i>pancreatic lipase-related protein</i> und <i>bile salt-stimulated lipase</i>), verfügbar sind, jedoch ist noch ungeklärt, ob die Pankreasfunktion von Neugeborenen ausreichend entwickelt ist, um RAVICTI angemessen zu verdauen. Dies ist die erste klinische Studie, welche pädiatrische Patienten in den ersten zwei Lebensmonaten umfasst, um zusätzliche Informationen bezüglich Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von RAVICTI zu generieren.
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans/Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) 	Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die an 17 Standorten in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Für die Altersgruppe 0 bis 2 Monate wurden Patienten aus 16 US-Zentren und einem kanadischen Zentrum rekrutiert. <u>Rekrutierung</u> <u>Einschlusskriterien</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>(z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten zwischen 0 und zwei Monaten. • Durch die Erziehungsberechtigten unterschriebene Einverständniserklärung. • Diagnose bzw. erwartete Diagnose einer Form der Harnstoffzyklusstörungen, ausgenommen N-Acetylglutamat-Synthetase Mangel. <ul style="list-style-type: none"> ○ Von einer Harnstoffzyklusstörung wurde ausgegangen, wenn der Patient in Abwesenheit anderer offensichtlicher Gründe, einen Ammoniakspiegel $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ begleitet von Anzeichen und Symptomen, welche zu Harnstoffzyklusstörungen passen, aufweist. • Diagnose einer Harnstoffzyklusstörung. Sollte die Harnstoffzyklusstörung nicht durch einen Gentest bestätigt sein, muss dieser innerhalb von 60 Tagen nachgeholt werden. War das Testergebnis inkonsistent, oder schloss eine Harnstoffzyklusstörung aus, so wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von jeglichem klinischen Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1. • Aktive Infektion (viral oder bakteriell) oder andere interkurrente Zustände, die Ammoniakspiegel erhöhen könnten • Jede klinische oder laborchemische Abnormalität vom Grad 3 oder eines höheren Schweregrads in Übereinstimmung mit den <i>Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v4.03, außer Erhöhung von Leberenzymen und Ammoniakspiegel vom Grad 3, definiert als 5–20 Mal höhere Spiegel als Upper Limit of Normal (ULN) von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) in einem klinisch stabilen Patienten • Jede klinische oder laborchemische Abnormalität oder medizinischer Zustand, der nach Ermessen des Prüfarztes, den Patienten bei Studienteilnahme einem erhöhten Risiko aussetzt • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Phenyllessigsäure oder Phenylbutyrat • Lebertransplantation inklusive hepatozellulärer Transplantation • Eine Hämodialyse zur Zeit der Einleitung von RAVICTI • Patient ist bereits auf RAVICTI als Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen eingestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bereits vorbehandelt mit Carbaglu® (Carglumsäure).
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>RAVICTI ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die in Wasser unlöslich ist. Diese wird in Glasflaschen mit Kindersicherung vertrieben. Zur Dosierung und Verabreichung der Medikation wurden Einwegspritzen für die orale Applikation zur Verfügung gestellt.</p> <p>RAVICTI-Flaschen wurden bei 20 bis 25 Grad Celsius gelagert. Behälter mussten nach Öffnung wieder fest verschlossen werden.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, jegliche leeren Behälter und/oder nicht verwendete oder teilweise verwendete Studienmedikation wieder zurückzugeben.</p> <p>Alle Patienten erhielten RAVICTI. Die Anfangsdosierung wird auf Grundlage des Erkrankungsstatus und Vorliegen einer hyperammonämischen Krise bestimmt.</p> <p>Die Patienten, die die Studie abschlossen, erhielten RAVICTI für wenigstens 6 Monate. Patienten unter 2 Monaten erhalten RAVICTI bis Vollendung des zweiten Lebensjahres.</p> <p>Die Studienmedikation wurde 3- bis 6-mal täglich oral vor den Mahlzeiten (Stillen, Babynahrung oder andere Lebensmittel) verabreicht. Hilfsmittel bei der altersgerechten Applikation waren Spritzen sowie Nasen- bzw. Magensonden. Die Applikationsfrequenz hing von den Fütterungszeiten und der Einschätzung des Prüfarztes ab. Die Anfangsdosierung ergibt sich wie folgt:</p> <p><u>Anfangsdosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnostizierte Patienten mit einer hyperammonämischen Krise: Übergang von AMMONUL zu RAVICTI, <i>RAVICTI Anfangsdosierung 11,2 ml/m²/Tag</i> Diagnostizierte Patienten ohne vorliegende Krise: <i>RAVICTI Anfangsdosierung 8,5 ml/m²/Tag</i> Patienten welche bereits auf Natriumphenylbutyrat eingestellt sind <ul style="list-style-type: none"> <i>RAVICTI Tagesgesamtdosis (ml) = Gramm von Natriumphenylbutyrat (Pulver) x 0,81</i> <i>RAVICTI Tagesgesamtdosis (ml) = Gramm von Natriumphenylbutyrat (Tablette) x 0,86</i> Patienten welche bereits auf Natriumbenzoat in der Monotherapie eingestellt sind: <i>RAVICTI Tagesgesamtdosis (ml) = Gramm Natriumbenzoat x 0,5</i> <p>Anschließende Dosisanpassungen sind im Protokoll vorgesehen und können aufgrund von klinischen und / oder ammoniakassoziierten Ereignissen, welche die Sicherheit betreffen, durchgeführt werden.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und	Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von RAVICTI (orale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Hypothesen	Darreichungsform) bei der Behandlung von Neugeborenen von 0 bis 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen.
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Bei Patienten zwischen 0 und 2 Monaten, wird nach 72 Stunden Ammoniaküberwachung von einer wirksamen Umstellung auf RAVICTI ausgegangen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anzeichen einer Hyperammonämie, • Ammoniakspiegel < 100 µmol/l, • Bereit für die Entlassung laut Beurteilung des Prüfarztes. <p>Die Blut- oder Urinproben für die Überprüfung der Umstellung auf RAVICTI werden in folgenden Abständen entnommen.</p> <p><u>Probenentnahmeplan für stabile Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1, Blutprobe vor der ersten Dosis am Tag. Jeweils zwischen 4 und 6, 8 und zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. • An Tag 1, Urinprobe vor der ersten Dosis am Tag. Jeweils 1, 2, zwischen 4 und 6, 8 und zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. • An Tag 7 (nach wenigstens 3 Tagen zu 100% umgestellt auf RAVICTI), Blutprobe zwischen 6 und 8 Stunden nach erster Dosierung des Tages. <p><u>Probenentnahmeplan für Patienten mit hyperammonämischer Krise</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1, Urinprobe vor der ersten Dosis. Jeweils 1, 2, 4, 6 und zwischen 8 und 16 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. • An Tag 2 Urinprobe vor der ersten Dosis. Jeweils 1, 2, zwischen 4 und 6, 8 und zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. • An Tag 2 Blutprobe vor der ersten Dosis. Jeweils zwischen 4 und 6, 8, und zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. • An Tag 3, Blutprobe sowie Urinprobe zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages. <p><u>Sicherheit und andere Zielkriterien</u></p> <p>Anzahl der hyperammonämischen Krisen in den ersten 6 Monaten nach Anfangsdosierung (Dokumentation jeder Krise bei jedem Besuch)</p> <p>Anzahl von TEAE, definiert als unerwünschte Ereignisse ab erster Dosis der Studienmedikation bis zum Abbruch. Die Klassifikation der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Grundlage der allgemein anerkannten Terminologie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CTCAE) v4.03.</p> <p>Wachstums- und Entwicklungsmessung als Z-Scores für Größe, Gewicht, BMI, BSA sowie deren Veränderung über die Zeit. Messungen erfolgen an Tag 1 und zu den in der Sicherheitserweiterung festgelegten Zeitpunkten.</p> <p>Übliche hämatologische und laborchemische Tests. Messungen erfolgen an Tag 1 und zu den in der Sicherheitserweiterung festgelegten Zeitpunkten, ausgenommen Monat 1.</p> <p>Aminosäuren-Panel. Messungen erfolgen an Tag 1 und Tag 7 und zu den in der Sicherheitserweiterung festgelegten Zeitpunkten.</p> <p>Prüfung der Begleitmedikation und der Vitalparameter. Messungen erfolgen an Tag 1 und Tag 7 und zu den in der Sicherheitserweiterung festgelegten Zeitpunkten.</p> <p>Allgemeine ärztliche Untersuchung. Messungen erfolgen an Tag 1 und Tag 7 und zu den in der Sicherheitserweiterung festgelegten Zeitpunkten.</p> <p><u>Untersuchungen in der Sicherheitserweiterung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Monaten 1, 2, 3, 4, 5, und 6 (Abweichung von bis zu 7 Tagen möglich) sowie in den Monaten 9, 12, 15, 18, 21, 24 (Abweichungen von bis zu 14 Tagen möglich) werden Blut und Urinproben zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages genommen • Patienten < 1 Monat bei Studieneintritt wird im ersten Behandlungsmonat jeweils vor der ersten Dosis und zwischen 0,5 und 1,5, 1,5 und 2,5, 4 und 6, 7,5 und 8,5 sowie zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages eine Blutprobe entnommen. • Patienten < 1 Monat bei Studieneintritt wird im ersten Behandlungsmonat jeweils vor der ersten Dosis und zwischen 0,5 und 1,5, 1,5 und 2,5, 4 und 6, 7,5 und 8,5 sowie zwischen 12 und 24 Stunden nach der ersten Dosierung des Tages eine Urinprobe entnommen. <p><u>Pharmakokinetik (Serial PK Collections)</u></p> <p>Serienmäßige Blut und Urinproben werden zur Bestimmung der Konzentration von PBA, PAA, PAGN, und Kreatinin ausgewertet.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Fallzahl 	<p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Fallzahlberechnung basiert vornehmlich auf klinischen sowie praktischen Betrachtungen denn auf statistischen Überlegungen.</p> <p><u>Patienten mit folgenden Kriterien mussten die Studie mit RAVICTI abbrechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Ammoniakkontrolle, definiert als die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, welche einer Behandlung mit i. v. AMMONUL und/oder mehrfacher Hämodialyse innerhalb der Umstellungsperiode unterzogen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit klinisch signifikanten Allergien oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Studienmedikation, welche einer medizinischen Intervention bedürfen. • Patienten mit einer Leber- bzw. Leberzelltransplantation. <p>Zwischenanalysen sind nicht vorgesehen.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Alle Teilnehmer der Studie erhielten RAVICTI. Die Anfangsdosierung basierte auf dem Status der Harnstoffzyklusstörung (neudiagnostiziert/stabil/NaPBA oder NaBZ-Behandlung) und Vorliegen einer hyperammonämischen Krise (ja/nein).</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Studie, daher fand keine Verblindung statt.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse 	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Es wurden keine formalen statistischen Analysen zur Unterstützung des Studienberichts durchgeführt.</p> <p>Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse aller Patienten wurde als alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, definiert.</p> <p>Dieses Analyse-Set wurde für die Auswertung aller Endpunkte in den Dimensionen Sicherheit, Wirksamkeit und PK verwendet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Zur statistischen Auswertung der Daten wurde SAS Version 9.2 oder eine Folgeversion verwendet.</p> <p>Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Alle Patienten, welche die Studienmedikation erhielten, wurden der Safety Population zugeordnet.</p> <p>Alle Patienten der Safety Population mit messbaren Konzentrationen von PBA, PAA und PAGN wurden der PK Population zugeordnet.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Daten</u></p> <p>Fehlt zur Zusammenfassung der AEs und TEAEs die Angabe des Schweregrades, wird „schwer“ angenommen.</p> <p>Ereignisse, die ohne die Angabe des Zusammenhangs zur Studienmedikation auftreten, werden als im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet.</p> <p>AEs mit unvollständigen Auftrittsdaten werden zur Bestimmung, ob diese im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, wie folgt behandelt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlender Tag, Monat und Jahr vorhanden: Wenn der Monat folgend oder gleich dem Monat der ersten Studienmedikation ist und das Enddatum nach Beginn der Studienmedikation liegt, wird von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgegangen. • Fehlender Tag, Monat und Jahr vorhanden: Wenn das Jahr folgend oder gleich dem Jahr der ersten Studienmedikation ist und das Enddatum nach Beginn der Studienmedikation liegt, wird von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgegangen. • Fehlender Tag und Monat, Jahr vorhanden: Wenn das Jahr folgend oder gleich dem Monat bzw. Jahr der ersten Studienmedikation ist und das Enddatum nach Beginn der Studienmedikation liegt, wird von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgegangen. • Fehlt Monat, Tag und Jahr, werden die Daten erfragt. <p>Für die Unterscheidung zwischen vorheriger Medikation und Begleitmedikation bei vollständig oder teilweise fehlenden Datumsangaben wird folgendermaßen vorgegangen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein fehlender Tag in einem gegebenen Monat, wird als der erste Tag des Monats imputiert. Eine fehlende Monatsangaben, wird als Juli, wenn das Jahr vor dem Jahr der ersten Studienmedikation liegt imputiert. • Wenn das Enddatum der Medikation vor dem Monat der ersten Studienmedikation liegt, wird von einer vorherigen Medikation ausgegangen. • Sollte der Monat des Enddatums der gleiche sein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wie der Monat der ersten Studienmedikation und der Tag des Enddatums fehlt, wird davon ausgegangen, dass es sich um eine vorherige Behandlung und um eine Begleitmedikation handelt. Es wird von einer Begleitmedikation ausgegangen, wenn das Startdatum dieser Medikation auf das Datum des Beginns der Studienmedikation folgt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Datum vollständig fehlt, wird von vorheriger Medikation sowie Begleitmedikation ausgegangen. Das Enddatum kann genutzt werden um diesen Fall zu spezifizieren. <p>Sollte dies nicht explizit genannt sein, ist eine Imputation fehlender Werte für die Wirksamkeit und andere Sicherheitsendpunkte nicht vorgesehen</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf der Safety Population.</p> <p>Der Anteil der Patienten, welche den auf der Frage „War unter kontrolliertem Ammoniakspiegel die Umstellung auf 100 % RAVICTI erfolgreich?“ basierten Endpunkt erreichten, wird auf Grundlage von Alter und Anfangsdosierung zusammengefasst. Dieser Endpunkt wird an jedem festgelegten Untersuchungszeitpunkt basierend auf dem normalisierten Ammoniakspiegel zusammengefasst.</p> <p>Der mittlere Ammoniakspiegel (µmol/l) und die Veränderung zur Baseline wird zu jedem Zeitpunkt erfasst. Der Ammoniakspiegel zur Baseline ist definiert als der Mittelwert der Ammoniakwerte innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Studienmedikation. Bei mehreren Werten pro Tag wird ein Mittelwert für diesen Tag gebildet.</p> <p>Eine Standardisierung der über die Labore verschiedenen Ergebnisse der Ammoniakkonzentration wurde durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse</u></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> kodiert und dokumentiert. Alle Analysen umfassen nur TEAE. TEAE sind definiert als Ereignis, welches zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Abbruch der Studie aufgetreten ist. Unerwünschte Ereignisse (AE) ohne Bezug zur Studienmedikation werden unter <i>medical history</i> klassifiziert.</p> <p><u>Hyperammonämische Ereignisse</u></p> <p>Daten zu Hyperammonämie (Anzahl, Quote der Krisen, herbeiführende Faktoren, Signale und Symptome) werden vor Studienbeginn, während der Übergangphase und während der Sicherheitserweiterung erfasst.</p>

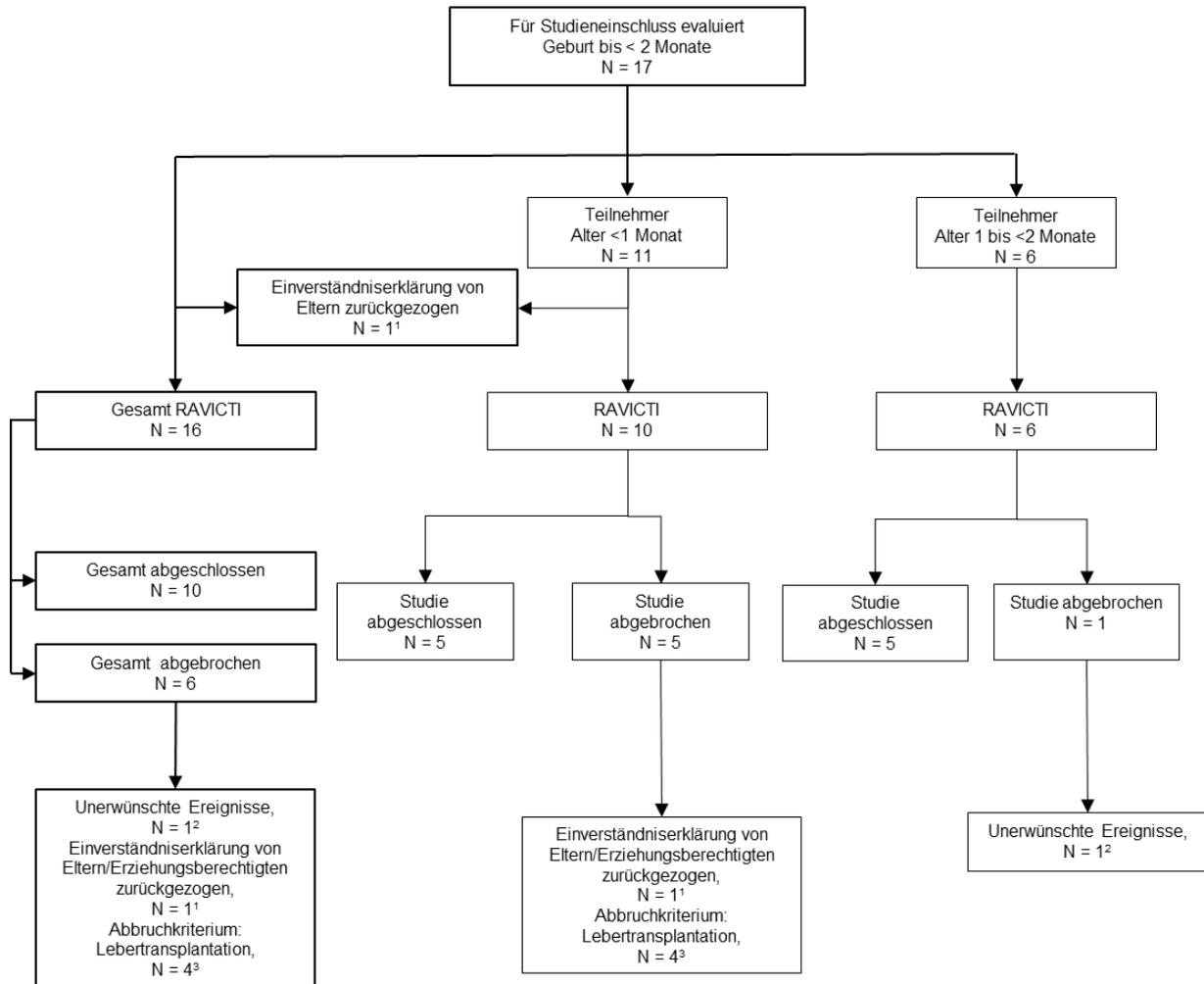
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Rate hyperammonämischer Krisen in den ersten 6 Monaten der Sicherheitserweiterung von RAVICTI wird über alle Patienten wie folgt berechnet</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate der hyperammonämischen Krisen/ 6 Monate = $\frac{\sum \text{Anzahl hyperammonämischer Krisen in den ersten 6 Monaten}}{\sum \text{Minimum der Tage auf RAVICTI oder maximal 180 Tage}}$. <p>Die Rate vorheriger hyperammonämischer Krisen wird über alle Patienten wie folgt berechnet</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate vorheriger hyperammonämischen Krisen/ Jahr = $\frac{\sum \text{Anzahl hyperammonämischen Krisen vor erster Studienmedikation}}{\sum \text{minimales Alter in Tagen oder maximal 365 Tage}}$. <p>Hyperammonämische Krisen während der Studie werden ebenfalls gelistet.</p> <p><u>Wachstum und Entwicklung</u></p> <p>Die Bewertung des Wachstums und der Entwicklung erfolgt mithilfe von Z-Scores. Diese werden verwendet, um die Abweichung von der Referenzpopulation in Bezug auf Körperhöhe, Gewicht und BMI separat zu bestimmen. Die den Z-Scores zugeordneten Referenzdaten basieren auf den aktuellsten Wachstumstabellen des CDC. Eine SAS Funktion für die Kalkulation von Perzentilen und Z-Scores wird verwendet um die Z-Scores zu berechnen. Ein Z-Score von „0“ zeigt an, dass die erfassten Werte des Patienten typisch für sein Alter und Geschlecht sind. Ein negativer Z-Score zeigt an, dass die erfassten Werte des Patienten niedriger ausfallen als typisch für sein Alter und Geschlecht. Ein positiver Z-Score zeigt an, dass die erfassten Werte höher ausfallen als typisch für sein Alter und Geschlecht. Die Analyse von Z-Scores findet nur innerhalb der Sicherheitserweiterung statt. Veränderungen des Z-Scores von Tag 7 werden ebenfalls dargestellt. Die CDC Daten für den BMI sind nur für Kinder ab zwei Jahren verfügbar. Für jüngere Kinder wurden Daten der WHO herangezogen.</p> <p><u>Aminosäuren und Labordaten zur Sicherheit</u></p> <p>Die Labordaten werden für folgende Aminosäuren erhoben, Threonin, Glutaminsäure, Glutamin, Valin, Methionin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Lysin sowie Histidin. Laborbewertungen werden während der Umstellungsperiode lokal in den Behandlungszentren durchgeführt. Innerhalb der Sicherheitserweiterung werden die Daten von in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Ergebnisse zu den Aminosäuren und deren Veränderung zur Baseline werden mithilfe deskriptiver Statistik zu jeder Untersuchung erhoben und dargestellt. Das laborchemische Sicherheitsprofilenthält Aussagen über</p> <ul style="list-style-type: none"> Hämatologie: CBC mit Differentialblutbild und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Plättchenanzahl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemisch: Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Bikarbonat, BUN, Kreatinin, ALT, AST, Albumin, Gesamt-Bilirubin und alkalische Phosphatase. <p>Die Ergebnisse des laborchemisches Sicherheitsprofils sowie die Veränderung zur Baseline werden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich werden Abweichungen von der Baseline klassifiziert als (1) in Relation zum Referenzbereich normal, niedrig und hoch bzw. (2) relativ zur Schwere in normal und abnormal – (nicht klinisch signifikant) sowie abnormal – (klinisch signifikant) und separat dargestellt.</p> <p>Das letzte verfügbare Ergebnis vor Gabe der Studienmedikation bildet die Baseline.</p> <p><u>Vitalparameter</u></p> <p>Vitalparameter wie Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur und Puls werden pro Studienvisite erfasst.</p> <p>Kopfumfang, Gewicht, Körperhöhe, BMI und BSA werden pro Studienvisite erfasst.</p> <p>Körpergewicht, Körperhöhe, BMI und Kopfumfang werden jeweils als Mittelwert zum Zeitpunkt der Studienvisite dargestellt.</p> <p>Das letzte verfügbare Ergebnis zu den jeweiligen Parametern vor der ersten Gabe der Studienmedikation bildet die Baseline.</p>
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention 	<p>Von insgesamt 17 eingeschlossenen Patienten, schlossen 10 Patienten (58,8%) die Studie ab.</p> <p>Mit Ausnahme eines Patienten, erhielten alle Patienten die Studienmedikation und wurden der Safety Population zugeordnet (16 [94,1 %]). Diese Patienten wurden ebenfalls der PK Population zugeordnet.</p> <p>Alle Patienten welche die Studienmedikation erhielten, wurden mindestens einen Monat auf RAVICTI umgestellt.</p> <p>15 Patienten (88,2 %) wurden mindestens drei Monate auf RAVICTI umgestellt.</p> <p>Zehn Patienten (58,8 %) wurden mindestens 6 Monate auf RAVICTI umgestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erhielten <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.	
13	Aufnahme/Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Der erste Patient wurde am 31.12.2014 eingeschlossen. Das letzte Kontaktdaten zu einem Patienten war der 17.07.2017.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

In die Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten wurden keine RCT eingeschlossen. Der Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der die Zulassungserweiterung begründenden einarmigen Studie HPN-100-009. Der Patientenfluss der Studie wird in Abbildung 4-4 gemäß den Vorgaben von TREND dargestellt.



¹ Teilnehmer 07-0923 (Alter 27 Tage) und 26-0905 (Alter 22 Tage). Die Einverständniserklärung für Teilnehmer 07-0923 wurde vor Erhalt der Studienmedikation zurückgezogen.
² Teilnehmer 05-0925 (Alter 41 Tage) hatte ein nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (erhöhte Leberenzymwerte), das zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führte (an Tag 220).
³ Teilnehmer 06-0919 (Alter 14 Tage), 07-0920 (Alter 11 Tage), 10-0913 (Alter 7 Tage) und 12-0911 (Alter 4 Tage)

Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie HPN-100-009

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bei HPN-100-009 handelt es sich um eine einarmige Studie. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Die Verzerrungsaspekte der berücksichtigten Endpunkte werden daher nicht einzeln beschrieben.

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HPN-100-009

Studie: HPN-100-009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HPN-100-009 Horizon Therapeutics, LLC: An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI® in Pediatric Subjects Under Two years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) - CSR	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärzte Kenntnis von der Studienmedikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Design der Studie hatten die Patienten und die behandelnden Ärzte Kenntnis von der Studienmedikation.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen beeinflussenden Faktoren mit Bezug auf mögliche Verzerrungsaspekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
