

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat**

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund.....	5
1 Einführung .....	6
2 Nutzenbewertung .....	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende und vom pU eingereichte Studien .....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	14
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	14
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	15
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene .....	25
2.5.4 Statistische Methoden.....	25
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	28
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	28
2.6.2 Mortalität.....	33
2.6.3 Morbidität.....	33
2.6.4 Lebensqualität .....	35
2.6.5 Sicherheit .....	35
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	40
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glycerolphenylbutyrat .....	40
3.2 Design und Methodik der Studie .....	40
3.3 Wirksamkeit .....	42
3.4 Lebensqualität .....	43
3.5 Sicherheit.....	43
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	44
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	45
Referenzen .....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie HPN-100-009.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention der Studie HPN-100-009.....	12
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie HPN-100-009 .....	14
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	15
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	15
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	21
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Behandlungsphase der Studie HPN-100-009.....	24
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben der Studie HPN-100-009.....	29
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation).....	30
Tabelle 10:	Begleitmedikation > 30 % in Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation).....	32
Tabelle 11:	Ergebnisse zum Endpunkt "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak" in der Studie HPN-100-009.....	33
Tabelle 12:	Ergebnisse zum Endpunkt HAC in der Studie HPN-100-009 .....	35
Tabelle 13:	Zusammenfassung der UE in der Studie HPN-100-009.....	35
Tabelle 14:	UE mit Inzidenz $\geq 10$ % in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation).....	36
Tabelle 15:	UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009.....	38
Tabelle 16:	SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009.....	39
Tabelle 17:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HPN-100-009.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

ARG	Arginase 1
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
BSA	Körperoberfläche
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase 1
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSMB	Daten- und Sicherheitsmonitoringkomitee
(e)CRF	(elektronisches) Case Report Form
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPB	Glycerolphenylbutyrat
HAC	Hyperammonämische Krise
HHH	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homo-citrullinurie-Syndrom
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NaBz	Natriumbenzoat
NaPBA	Natriumphenylbutyrat
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UCD	Harnstoffzyklusstörung/en
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Glycerolphenylbutyrat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientinnen sowie Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat in seiner Sitzung am 9. April 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Januar 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

# 1 Einführung

## Störungen des Harnstoffzyklus

Unter Harnstoffzyklusstörungen (UCD) werden angeborene Enzymdefekte subsummiert, die zu einer potentiell lebensbedrohlichen Anreicherung von toxisch wirkendem Ammoniak führen. Im Harnstoffzyklus wird im Rahmen des Stickstoffstoffwechsels Ammoniak enzymatisch zu Harnstoff entgiftet und im Urin ausgeschieden. Beim Menschen findet der Harnstoffzyklus in der Leber statt. Störungen des Harnstoffzyklus können durch verschiedene Enzymdefekte entstehen:

- Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS)
- Mangel an Ornithin-Transcarbamylase (OTC)
- Mangel an Argininosuccinat-Synthetase (ASS)
- Mangel an Argininosuccinat-Lyase (ASL)
- Mangel an Arginase 1 (ARG)
- Mangel an (CPS aktivierender) N-Acetyl-Glutamat-Synthetase (NAGS) bzw. Mangel an Ornithin-Translokase

Jeder dieser Enzymdefekte kann zu einer Anreicherung von Ammoniak führen (Hyperammonämie). Das Manifestationsalter ist variabel, teilweise liegen bereits bei Neugeborenen Symptome vor, teilweise tritt die Symptomatik erst im Erwachsenenalter auf. Störungen des Harnstoffzyklus sind nicht Bestandteil des Neugeborenen Screenings.

Enzymdefekte im Harnstoffzyklus können überwiegend auf autosomal-rezessiv vererbte Mutationen zurückgeführt werden. Die kumulative Inzidenz von Harnstoffzyklusstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren wird entsprechend einer aktuellen Erhebung des ESPED-Projekts (<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/home>) mit etwa 1:49.000 Neugeborenen pro Jahr angegeben.

Bei Neugeborenen treten unspezifische neurologische Symptome nach Einsetzen der Proteinzufuhr auf. Diese umfassen Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Tachypnoe, Konvulsionen, Lethargie und Koma. Bei Kleinkindern und Jugendlichen stehen neurologische Symptome wie Erbrechen, Ataxie, Verwirrung, Agitiertheit, Reizbarkeit, Lethargie, Somnolenz und Koma im Vordergrund. Zu den chronischen Manifestationen zählen Entwicklungs- und Gedeihstörungen und mentale Retardiertheit, neurologisch-psychiatrische Symptome, Bauchschmerzen und Erbrechen, Hepatomegalie, ggf. Proteinaversion. Symptome können auch episodisch auftreten und ohne Behandlung wieder abklingen.

In der akuten Hyperammonämie wird die Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Glukosezufuhr gestoppt und es muss eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden, die vom Alter und dem Ammoniakspiegel abhängig ist. Zu den medikamentösen Therapieoptionen gehört die Gabe von L-Arginin, L-Citrullin, Natriumbenzoat (NaBz), Natriumphenylacetat, Natriumphenylbutyrat (NaPBA), Carbamylglutamat, Carnitin, Vitamin B12 und Biotin. Bei hohem Ammoniakspiegel kann eine Hämodialyse erforderlich sein. Prognostisch relevante Faktoren sind die Dauer des Komats und der höchste Ammoniaklevel.

Das Ziel der Langzeittherapie besteht darin, eine normale geistige und körperliche Entwicklung zu gewährleisten und Hyperammonämien zu vermeiden. Zu den therapeutischen Maßnahmen gehören eine Diät mit individuell titrierter Proteinzufuhr, Supplementation mit essentiellen Aminosäuren, Vitaminen und Mineralstoffen, die Gabe von Medikamenten, die die Stickstoffaus-

scheidung erhöhen (u. a. NaPBA) sowie als einzige kurative Therapieoption die Lebertransplantation (indiziert bei neonataler Manifestation).

### **Glycerolphenylbutyrat**

Bei Glycerolphenylbutyrat (GPB) handelt es sich um ein Prodrug, dessen Metabolit Phenylacetat Stickstoff über Glutamin bindet. Es entsteht Phenylacetylglutamin, das über die Nieren ausgeschieden wird. Der Wirkmechanismus ist mit dem von Natriumphenylbutyrat vergleichbar.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (urea cycle disorders, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homo-citrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind von der Zulassungserweiterung betroffene Kinder im Alter von 0 bis < 2 Monaten.

### 2.2 Zulassungsbegründende und vom pU eingereichte Studien

#### Pivotal Studie

Studie 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)“

#### Weitere vom pU eingereichte Studien

- Studie HPN-100-012SO: „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)“
- Studie HPN-100-012SE: „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)“ (Safety Extension)
- Studie HPN-100-014: „Long-Term Registry of Patients With Urea Cycle Disorders (UCDs)“
- Studie S-525-2010: „European Post-Authorization Registry for RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid in Partnership with the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)“

Die Studien HPN-100-012SO und HPN-100-012SE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die in die Studien eingeschlossenen Kinder zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits mindestens 2 Monate alt waren. Die Studien HPN-100-014 und S-525-2010 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da für diese Studien noch keine Ergebnisse vorliegen. Die Studie HPN-100-009 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Glycerolphenylbutyrat wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Glycerolphenylbutyrat [8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie HPN-100-009 [7]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für GPB basieren auf der Studie HPN-100-009. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie HPN-100-009

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Studie der Phase IV ohne Kontrollarm, in der die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von GPB bei Kindern mit einem Alter von bis zu zwei Jahren untersucht wurde. Die Studie besteht aus einer Screeningphase (innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie), einer Umstellungsphase (an den Tagen 1 bis 7) und einer anschließenden Sicherheitsextensionsphase (bis zu 2 Jahre). Während der Screeningphase wird die Eignung der Kinder für die Teilnahme an der Studie evaluiert. Während der Umstellungsphase erfolgt die Ein- bzw. Umstellung auf eine Behandlung mit GPB. Nach Ein- bzw. Umstellung auf GPB werden die Kinder in Abhängigkeit von Alter, Zustand und Verlauf für 24 bis 72 Stunden hinsichtlich des Ammoniakspiegels beobachtet. Kinder, die beim Einschluss in die Studie jünger als 2 Monate waren, wurden 72 Stunden lang beobachtet. Während der Sicherheitsextensionsphase wird die Sicherheit von GPB für mindestens sechs Monate und maximal zwei Jahre untersucht. Kinder, die beim Einschluss in die Studie jünger als 2 Monate waren, erhalten GPB bis zum Alter von 2 Jahren.</p> <p><u>Stoppregeln für einzelne Kinder</u></p> <p>Das Daten- und Sicherheitsmonitoringkomitee (DSMB) wird informiert, wenn dem Sponsor bekannt ist, dass für ein Kind eine der Stoppregeln zutrifft. Kinder, für die eines der folgenden Kriterien zutrifft, müssen die Behandlung mit GPB beenden und sie werden von der weiteren Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust der Kontrolle des Ammoniakspiegels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Definiert als diejenigen Kinder, die <math>\geq 2</math> Mal eine Rescue-Therapie mit intravenösem AMMONUL und/oder Hämodialyse während der initialen Umstellung auf GPB benötigen. Intravenöse Rescue-Therapien und/oder Hämodialyse, die aufgrund von begleitenden Beschwerden, die eine Hyperammonämie auslösen können (z. B. eine Infektion oder Erkrankung), verabreicht werden, werden nicht berücksichtigt.</li> <li>○ Klinisch bedeutsame Allergie oder Hypersensitivitätsreaktionen auf die Studienmedikation, die eine medizinische Intervention erfordern und zum Abbruch der Behandlung mit GPB führen.</li> <li>○ Lebertransplantation, inklusive einer hepatozellulären Transplantation.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Stoppregeln für die Studie</u> Stoppregeln werden in folgenden Fällen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls 4 oder mehr Kinder in jedweder Altersgruppe (Geburt bis &lt; 2 Monate und 2 Monate bis &lt; 2 Jahre) die Behandlung mit GPB aufgrund einer nicht erfolgten Ammoniakkontrolle während der Umstellungsphase abbrechen oder</li> <li>• falls 4 oder mehr Kinder jedweder Altersgruppe aufgrund von Hypersensitivitätsreaktionen auf GPB die Behandlung mit GPB abbrechen.</li> </ul> <p>Ein DSMB wird die Daten aller Kinder bewerten, falls eine Stoppregel eintritt. Es kann die Empfehlung aussprechen, dass der Einschluss in die Studie für die entsprechende Altersgruppe pausiert werden soll, bis eine umfassende Analyse durchgeführt werden kann. Kinder, auf die die Stoppregeln zum Zeitpunkt der Bewertung durch das DSMB nicht zutreffen, können in der Studie verbleiben während eine Empfehlung des DSMB noch aussteht. Ebenso wird der Einschluss in die Studie fortgeführt, während die Bewertung des DSMB noch aussteht.</p> <p>Im Studienbericht werden Daten für Kinder mit einem Alter bei Einschluss in die Studie von bis zu 2 Monaten getrennt von Daten von Kindern, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens zwei Monate alt waren, dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der Kinder mit einem Alter von bis zu 2 Monaten berücksichtigt.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche und weibliche Patienten zwischen 0 und zwei Jahren.</li> <li>• Durch die Erziehungsberechtigten unterschriebene Einverständniserklärung.</li> <li>• Diagnose bzw. erwartete Diagnose einer Form der UCD, ausgenommen N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel. Sollte die UCD nicht durch einen Gentest bestätigt sein, muss dieser innerhalb von 60 Tagen nach Einholung des Einverständnisses durch die Erziehungsberechtigten nachgeholt werden. Die Ergebnisse dieses Tests sollten den Erziehungsberechtigten inklusive einer diesbezüglichen Beratung zur Verfügung gestellt werden. War das Testergebnis inkonsistent oder schloss eine UCD aus, so wurde das Kind aus der Studie ausgeschlossen.</li> <li>• Von der Diagnose einer UCD wurde ausgegangen, wenn das Kind in Abwesenheit anderer offensichtlicher Gründe einen Ammoniakspiegel <math>\geq 100 \mu\text{mol/l}</math> begleitet von Anzeichen und Symptomen, welche zu UCD passen, aufweist.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von jeglichem klinischen Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1.</li> <li>• Unkontrollierte Infektion (viral oder bakteriell) oder andere Zustände, die HAC herbeiführen könnten. Sobald diese Faktoren, die eine HAC herbeiführen medizinisch kontrolliert sind, erfüllen Kinder mit solchen Krisen die Einschlusskriterien.</li> <li>• Jede klinische oder laborchemische Abnormalität vom Grad 3 oder eines höheren Schweregrads (nach CTCAE, Version 4.03); davon ausgenommen ist eine Erhöhung von Leberenzymen und des Ammoniakspiegels vom Grad 3, definiert als 5–20 Mal höhere Spiegel als die obere Grenze des Normalbereichs von Alanin-Aminotransferase, Aspartataminotransferase, oder Gamma-Glutamyltransferase in einem klinisch stabilen Patienten.</li> <li>• Jede klinische oder laborchemische Abnormalität oder jeder medizinische Zustand, der nach Ermessen des Prüfpersonals, die Kinder bei Teilnahme an der Studie einem erhöhten Risiko aussetzen würde.</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Phenylacetat oder Phenylbutyrat-</li> <li>• Lebertransplantation, inklusive einer hepatozellulären Transplantation-</li> <li>• Eine Hämodialyse zur Zeit der Einleitung von GPB-</li> <li>• Das Kind ist bereits auf GPB als Behandlung von UCD eingestellt.</li> <li>• Derzeitige Behandlung mit Carbaglu® (Carglumsäure).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• der gesamten Studie: 27</li> <li>• &lt; 2 Monate: 17</li> <li>• ≥ 2 Monate: 10</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studiendauer</b> Einschluss des ersten Kindes: 31.12.2014 (für die gesamte Studie; für Kinder &lt; 2 Monate bei Einschluss unklar) Einschluss des letzten Kindes: keine Information identifiziert Letzter Kontakt zu einem Kind: 17.07.2017 (für Kinder &lt; 2 Monate bei Einschluss) Datum des Studienberichts: 18.12.2017 (für Kinder &lt; 2 Monate bei Einschluss)</p> <p><b>Ort der Durchführung</b> Für die Kohorte &lt; 2 Monate: 9 Zentren in 2 Ländern – USA (8 Zentren), Kanada (1 Zentrum)</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Im Studienprotokoll wurde keine explizite Aufteilung in primäre und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p><b>Wirksamkeitsendpunkt (gemäß Studienprotokoll)</b> Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak (d. h. keine klinischen Symptome und Ammoniakspiegel &lt; 100 µmol/l)</p> <p><b>Sicherheits- und andere Endpunkte (gemäß Studienprotokoll)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate an hyperammonämischen Krisen während der ersten sechs Monate unter Behandlung mit GPB</li> <li>• Rate an unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Aminosäuren-Panel</li> <li>• Wachstums- und Entwicklungsmessung als Z-Scores für Größe (oder Länge), Gewicht, BMI und BSA sowie deren Veränderung über die Zeit</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik (gemäß Studienprotokoll)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetische Parameter im Blut (Phenylbutyrat, Phenylacetat, Phenylacetylglutamin)</li> <li>• Phenylacetat- und Phenylacetylglutamin -Konzentrationen im Urin</li> </ul> <p><b>Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen (Einsatz im Studienprotokoll berichtet, allerdings nicht als Endpunkt aufgeführt)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hedonic Scale to Assess Palatability</li> <li>• Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)</li> </ul> <p><b>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</b> Keine</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>A priori geplant</b> Keine</p> <p><b>Nicht a priori geplante Subgruppen (im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll)</b> Keine</p> <p><b>Post hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</b> Keine</p>

Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise; UCD: Harnstoffzyklusstörung/en.

## Protokolländerungen

Im finalen Studienprotokoll (Version 3.0 vom 23. August 2016) werden die verschiedenen Versionen des Studienprotokolls aufgeführt. Version 1.0 des Studienprotokolls stammt vom 29. Mai 2014. Die weiteren Versionen enthielten folgende, für die Nutzenbewertung relevante, Änderungen:

- Version 2.0 (1. Amendment; 13. Juli 2015, nach Einschluss des ersten Kindes): Klarstellung, dass eine Lebertransplantation nicht als unerwünschte Ereignis (UE) gewertet wird, wenn sie zur Behandlung einer stabilen Harnstoffzyklusstörung durchgeführt wird
- Version 2.1 (1. Amendment, administrative Änderungen; 1. Februar 2016): Administratives Amendment, keine inhaltlich relevanten Änderungen.
- Version 3.0 (2. Amendment; 23. August 2016):
  - Dieses Amendment des Studienprotokolls enthält Informationen darüber, wie viele Kinder bereits in die Studie eingeschlossen wurden (< 1 Monat bei Einschluss: n = 8; ≥ 1 Monat und < 2 Monate bei Einschluss: n = 3). Auf Basis dieser Informationen wurde festgelegt, dass die noch einzuschließenden 5 Kinder bei Einschluss in die Studie ein Alter < 2 Monate aufweisen sollen. Für diese 5 Kinder gibt es keine Vorgabe, dass diese bei Einschluss ein Alter < 1 Monat oder von ≥ 1 Monat und < 2 Monate aufweisen sollen.
  - Entfernen einer Per-Protocol-Population, da es nicht möglich erscheint, die Compliance für diese Studie präzise zu bestimmen

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie HPN-100-009*

Intervention
<p><b>Wirkstoff</b> Glycerolphenylbutyrat</p> <p><b>Darreichungsform</b> Klare, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit</p> <p><b>Dosierung und Verabreichung</b> Glycerolphenylbutyrat soll oral per Applikationsspritze verabreicht werden. Falls dies nicht möglich ist, kann die Verabreichung per nasogastraler Sonde oder Gastrostomiesonde erfolgen. Auf eine Verabreichung per Sonde sollten zwei kleine Spülungen durch den gleichen Port erfolgen, um die Sonde vollständig zu leeren. Es wird empfohlen, dass die Kinder sofort nach Verabreichung der Studienmedikation Nahrung erhalten, um eine vollständige Absorption der Medikation zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung des Fütterungszeitplans und im Ermessen des Prüfpersonals wird eine Verabreichung von drei bis sechs Mal pro Tag empfohlen. Die gesamte tägliche Dosis sollte 17,5 ml nicht übersteigen. Es werden folgende Anfangsdosen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neu diagnostizierte Kinder mit einer HAC: Umstellung von AMMONUL auf GPB mit einer Anfangsdosis 11,2 ml/m<sup>2</sup>/Tag</li> <li>• Neu diagnostizierte Kinder ohne HAC: GPB mit einer Anfangsdosis 8,5 ml/m<sup>2</sup>/Tag</li> <li>• Stabile Kinder, die bereits auf NaPBA eingestellt sind:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tägliche Gesamtdosis GPB (ml) = Gramm NaPBA (Pulver [Powder]) x 0,81</li> <li>○ Tägliche Gesamtdosis GPB (ml) = Gramm NaPBA (Tablette) x 0,86</li> </ul> </li> <li>• Stabile Kinder, die bereits auf NaBz eingestellt sind: Tägliche Gesamtdosis GPB (ml) = Gramm NaBz x 0,5</li> </ul> <p>Die einzelnen Dosen können auf den nächstgelegenen Zehntelmilliliter (0,1 ml) gerundet werden.</p>

### Intervention

Für Kinder mit HAC erfolgt eine Umstellung von AMMONUL auf GPB schrittweise:

- Schritt 1: 100 % der Dosis AMMONUL und 50 % der Dosis GPB für 4 bis 8 Stunden
- Schritt 2: 50 % der Dosis AMMONUL und 100 % der Dosis GPB für 4 bis 8 Stunden
- Schritt 3: Absetzen von AMMONUL und Weiterbehandlung mit der kompletten Dosis GPB entsprechend dem Fütterungszeitplan für 4 bis 8 Stunden
- Die Schritte 1–3 sollten innerhalb von bis zu 24 Stunden abgeschlossen sein
- Im Anschluss an die Verabreichung jeder vollen Dosis GPB (2. Schritt) muss der Ammoniakspiegel alle 12 Stunden überprüft werden.

### Dosisanpassungen

Nach Verabreichung der Anfangsdosis können Dosisanpassungen unter Berücksichtigung des Wachstums, der Entwicklung und der Körperoberfläche des Kindes sowie der Ammoniakkontrolle erfolgen.

### Begleitmedikation

Medikationen, die zu Beginn der Studie eingenommen wurden, können mit Erlaubnis des Prüfpersonals auch im weiteren Verlauf der Studie eingenommen werden. Bezüglich des Berichtens von Begleitmedikationen im CRF gibt es folgende Vorgaben:

- Alle eingenommenen Begleitmedikationen müssen inklusive Angabe der zugrundeliegenden Indikation im CRF berichtet werden. Dies betrifft sowohl die Einnahme zu Baseline als auch die Einnahme während der Studie. Zusätzlich wird dokumentiert, welche Medikationen zur Behandlung eines UE verwendet werden.
- Informationen bezüglich Nahrungsergänzungsmitteln, die verschrieben oder verwendet wurden, um UCD zu behandeln, werden im entsprechenden eCRF dokumentiert (z. B. Aminosäuren und Proteinersatz).
- Vitamine und Mineralien, die prophylaktisch oder für die „allgemeine Gesundheit“ eingenommen wurden, intravenöse Flüssigkeiten, Fettemulsionen und Vakzine werden nicht dokumentiert. Vitamine und Mineralien, die zur Behandlung bekannter Mangelerscheinungen eingenommen werden (z. B. Vitamin-D- oder Eisenmangel), sollten berichtet werden.

### Ernährung

Das Prüfpersonal, die Ernährungsberaterinnen und -berater in den jeweiligen Zentren oder die entsprechend Beauftragten legen eine geeignete Ernährungsweise fest und dokumentieren die verordnete Protein- und Kalorieneinnahme. Die Proteineinnahme wird individuell festgelegt und basiert auf den entwicklungsspezifischen Bedürfnissen, dem Alter und der residualen Enzymaktivität. Über die Zeit kann sich die festgelegte Proteineinnahme unter Berücksichtigung des Alters, der Wachstumsbedürfnisse und anderer Faktoren verändern. Die vorgeschriebene Ernährungsweise muss eingehalten werden; diesbezügliche Änderungen und die Compliance müssen im eCRF berichtet werden.

Abkürzungen: (e)CRF: (elektronisches) Case Report Form; GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise; UCD: Harnstoffzyklusstörung/en; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

### 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie HPN-100-009

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Rate an hyperammonämischen Krisen während der ersten sechs Monate unter Behandlung mit GPB		Ja	Ja
Wachstums- und Entwicklungsmessung als Z-Scores für Größe (oder Länge), Gewicht, BMI und BSA sowie deren Veränderung über die Zeit		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt, da es sich laut Studienunterlagen um den primären Wirksamkeitsendpunkt handelt.

<sup>2)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: BSA: Körperoberfläche; GPB: Glycerolphenylbutyrat; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Mit dem Nutzendossier zu GPB legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden oder zu keinem relevanten Messzeitpunkt erhoben wurden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Entwicklungsstörungen können in der Indikation UCD wichtige Morbiditätsparameter darstellen. Dies betrifft insbesondere Störungen der kognitiven, psychomotorischen und verhaltensbezogenen Entwicklung [2]. Für die zu bewertende Anwendungsgebietserweiterung werden die Parameter Größe (oder Länge), Gewicht, BMI und Körperoberfläche (BSA) allerdings nicht als direkt patientenrelevant eingeschätzt. Dies ist darin begründet, dass nicht bekannt ist und auch aus den vom pU vorgelegten Unterlagen nicht eindeutig hervorgeht, dass UCD bei Neugeborenen innerhalb der ersten 2 Lebensmonate zu deutlichen Abweichungen bezüglich Größe (Länge), Gewicht, BMI oder BSA im Vergleich zur Normalbevölkerung führen, die charakteristisch für die Erkrankung sind und die Rückschlüsse auf patientenrelevante Effekte ermöglichen. Daher wird davon ausgegangen, dass auf Basis dieses Endpunkts keine Rückschlüsse zum Ausmaß des Zusatznutzens von GPB möglich sind.

Das Messinstrument "Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition" (Bayley-III) wurde in der Studie nur nach 12 und 24 Monaten eingesetzt. Da die in die Studie eingeschlossenen Kinder somit zu keinem der Messzeitpunkte jünger als 2 Monate waren, wird dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4 bis 6.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Mortalität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Todesfälle</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Todesfälle, die aus dem Auftreten eines UE resultieren und somit als SUE gewertet wurden, wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben. Diese Ereignisse wurden von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> In den Studienunterlagen wurden keine Informationen dazu identifiziert, dass Todesfälle zusätzlich zur Erfassung der UE erhoben wurden.</p> <p><b>Validität</b> Da Kinder, die eine Lebertransplantation erhalten haben, vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, ist davon auszugehen, dass der Vitalstatus dieser Kinder nach Erhalt der Transplantation nicht mehr erfasst wurde. Dies gilt ebenso für Kinder, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Todesfälle sind patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Gemäß SAP wurde eine erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak am Ende der Umstellungsphase (ungefähr an Tag 7) der Studie festgestellt, indem das Prüfpersonal die Frage „Has transition to 100 % RAVICTI been successful with controlled ammonia (no clinical symptoms and ammonia &lt; 100 µmol/L)?“ beantwortete. Laut Studienprotokoll wurden Kinder im Alter von 0 bis &lt; 2 Monate als effektiv umgestellt angesehen, wenn nach mindestens 72 Stunden der kontinuierlichen Ammoniakspiegelmessung folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie</li> <li>• Ammoniakspiegel &lt; 100 µmol/l</li> <li>• Eignung für die Entlassung aus der stationären Versorgung gemäß der Einschätzung des Prüfpersonals</li> </ul>

**Endpunktkategorie Morbidität**

Während der Umstellungsphase wurden laut Studienbericht nicht-normalisierte Ammoniakkonzentrationen zur Bewertung einer erfolgreichen Umstellung auf GPB herangezogen.

Während der Sicherheitsextension wurde bei jeder Visite erhoben, wie viele Kinder die beiden ersten gelisteten Kriterien (keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie; Ammoniakspiegel < 100 µmol/l) erfüllten. Während der Sicherheitsextension wurden hierzu normalisierte Ammoniakkonzentrationen herangezogen. Die klinischen Symptome, die auf eine Hyperammonämie hindeuteten, umfassen u. a. häufige/s ("frequent") Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Somnolenz sowie abweichende neurologische Untersuchungen.

Für alle Analysen dieses Endpunkts wurden, falls mehrere Messungen des Ammoniakspiegels an einem Tag durchgeführt wurden, die entsprechenden Mittelwerte verwendet.

Die Ammoniakspiegel wurden in lokalen Laboren ermittelt, die unterschiedliche Normalbereiche haben können. Gemessene Ammoniakspiegel während der Sicherheitsextension wurden in eine gemeinsame Einheit umgerechnet und auf einen gemeinsamen Referenzbereich normalisiert. Vor Normalisierung, Imputation und Berechnung der AUC, wurden alle Daten in die Einheit µmol/l umgerechnet. Der Konversionsfaktor von µg/dl auf µmol/l war 0,5872. Der Standard-Referenzbereich für diese Studie lag bei 28–57 µmol/l. Die Normalisierung erfolgte mittels folgender Formel:

- $s = x \cdot (U_s / U_x)$ , mit:
  - $s \triangleq$  normalisierter Laborwert
  - $x \triangleq$  gemessener Laborwert
  - $U_x \triangleq$  obere Grenze des Referenzbereichs des durchführenden Labors
  - $U_s \triangleq$  obere Grenze des Referenzbereichs des Standardlabors

**Erhebungszeitpunkte**
Beobachtung des Ammoniakspiegels
*Während der Umstellungsphase*

Für Kinder von 0 bis < 2 Monaten betrug die Phase der kontinuierlichen Ammoniakspiegelmessung 72 Stunden (inklusive 48 Stunden ab der erstmaligen kompletten Dosis GPB). Die Beobachtung musste für mindestens 48 Stunden nach Erhalt der ersten kompletten Dosis stationär erfolgen. Sofern ein Kind im Ermessen des Prüfpersonals nach mehr als 48, aber weniger als 72 Stunden Beobachtung entlassen wurde, sollte das Kind ungefähr zu den Zeitpunkten nach 60 Stunden und nach 72 Stunden noch einmal ins Krankenhaus zurückkehren, damit eine Messung und Bewertung des Ammoniakspiegels vorgenommen werden konnte.

Eine komplette Dosis entspricht einer einzelnen Dosis als Teil eines Tagesregimes. Falls ein Kind alle 8 Stunden 1 ml GPB erhält, so entspricht 1 ml der ersten kompletten Dosis. Falls ein Kind schrittweise von NaPBA, NaBz oder AMMONUL auf GPB umgestellt wird, so erhält ein Kind die erste komplette Dosis GPB beim 2. Schritt der Umstellung (s. Tabelle 2).

Während der Umstellungsphase auf GPB erfolgt die Messung des Ammoniakspiegels mindestens alle 12 Stunden. Die erste Messung des Tages sollte vor Verabreichung der ersten Dosis des entsprechenden Tages erfolgen.

Nach erfolgter Umstellung auf GPB, die mindestens drei Tage zurückliegen musste, wurden an Tag 7 Untersuchungen des Ammoniakspiegels und der Pharmakokinetik durchgeführt. Es konnten Dosisanpassungen vorgenommen werden.

*Während der Sicherheitsextensionsphase*

Im SAP ist angegeben, dass der Endpunkt ebenfalls zu jeder Visite während der Sicherheitsextension erhoben wurde. Die Visiten erfolgten während der ersten 6 Monate nach Umstellung monatlich ( $\pm 7$  Tage) und während der Monate 9 bis 24 nach Umstellung einmal pro Quartal (Monate 9, 12, 15, 18 und 21;  $\pm 14$  Tage).

Es wurde empfohlen, dass die Visiten morgens zu einer gleichbleibenden Uhrzeit durchgeführt werden.

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Die Entnahme der Blutproben zur Bestimmung des Ammoniakspiegels sollte zwischen 2 und 12 Stunden nach Verabreichung der ersten Tagesdosis erfolgen. Während der letzten Studienvisite oder bei vorzeitiger Beendigung der Studie erfolgte ebenfalls eine Entnahme von Blut zur Bestimmung des Ammoniakspiegels.</p> <p><b>Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Der Endpunkt „Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak“ basiert während der Umstellungsphase auf der Beantwortung einer Frage durch das Prüfpersonal. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dazu die oben genannten Kriterien (Keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie; Ammoniakspiegel &lt; 100 µmol/l; Eignung für Krankenhausentlassung gemäß Einschätzung des Prüfpersonals) herangezogen werden sollen. Ob sich die Antwort des Prüfpersonals auf die Frage zwingend aus der Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung der genannten Kriterien ergibt, ist unklar.</p> <p>Die Operationalisierung der Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie ist unklar. Zum einen wurde keine Definition für die Häufigkeitsangabe ("frequent") identifiziert. Des Weiteren ist unklar, ob sich diese Häufigkeitsangabe lediglich auf das erste gelistete Symptom (Erbrechen) bezieht oder ob diese für alle Anzeichen und Symptome gilt. Darüber hinaus ist unklar, auf welche Weise und zu welchen Zeitpunkten die Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie erfasst wurden. Da angegeben ist, dass der Endpunkt "Hyperammonämische Krisen" bei jeder Visite während der gesamten Studienlaufzeit erfasst wurde, wird allerdings davon ausgegangen, dass dies auch auf die Erfassung der Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie zur Bestimmung dieses Endpunktes zutrifft.</p> <p>Ebenso ist nicht eindeutig, zu welchem Zeitpunkt das Prüfpersonal die Frage beantwortet, ob die Umstellung auf GPB erfolgreich war. Im SAP ist angegeben, dass dies am Ende der Umstellungsphase (ungefähr an Tag 7) erfolgen sollte. Das Herstellerdossier und auch die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse lassen allerdings vermuten, dass ein Kind als erfolgreich auf GPB umgestellt angesehen wurde, sobald das Prüfpersonal eine erfolgreiche Umstellung nach komplett erfolgter Umstellung bestätigt hatte. Demnach wurden Kinder auch dann als erfolgreich umgestellt gewertet, wenn sie an Tag 7 den Schwellenwert von 100 µmol/l Ammoniak überschritten, sofern das Prüfpersonal zuvor die erfolgreiche Umstellung auf GPB bestätigt hatte.</p> <p>Es wurden keine Angaben identifiziert, aus denen hervorgeht, unter welchen Umständen das Prüfpersonal Kinder als geeignet für die Entlassung aus dem Krankenhaus einschätzen sollte.</p> <p><b>Validität</b> Da unklar ist, ob sich die Antwort des Prüfpersonals auf die einzelne Frage nach der erfolgreichen Umstellung auf GPB zwingend aus der Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung der genannten Kriterien ergibt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Reliabilität der Antworten durch die subjektive Einschätzung der Bewertenden eingeschränkt ist. Für mehrere der genannten Anzeichen und Symptome ist fraglich, ob diese bei Kindern &lt; 2 Monaten valide erfasst werden können (u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit). Darüber hinaus kann die fehlende Definition der Häufigkeitsangabe ("frequent"), die das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Hyperammonämie spezifiziert, ebenfalls zu Einschränkungen hinsichtlich der Reliabilität führen.</p> <p>Der gemessene Ammoniakspiegel wird u. a. dadurch beeinflusst, welcher zeitliche Abstand zwischen letzter Nahrungsaufnahme und Messung des Ammoniakspiegels liegt, welche Körperhaltung in der Zeit vor der Messung eingenommen wird, ob die respiratorische Muskulatur vor der Messung stark beansprucht wurde (z. B. durch intensives Schreien), ob sonstige Erkrankungen (z. B. kleinere Infektionen) vorliegen und wie viel Zeit zwischen Blutabnahme und Analyse der Blutprobe liegt [1]. Um eine valide und reliable Messung des Ammoniakspiegels zu gewährleisten, sollten diese Faktoren so</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>gut wie möglich standardisiert werden. Angaben zu einem standardisierten Vorgehen, das die genannten Aspekte berücksichtigt, wurden allerdings nicht identifiziert.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Kinder waren zum Großteil (n = 10; 62,5 % der Sicherheitspopulation) bereits vor Umstellung auf GPB stabil auf ein anderes Medikament eingestellt. Insofern ist eine erfolgreiche Umstellung auf GPB nicht zwingend erforderlich, damit diesen Kindern eine Therapie zur Verfügung steht, mit der sie stabil auf die Erkrankung eingestellt sein können. Aus diesen Gründen wird die Antwort des Prüfpersonals auf die Frage nach einer erfolgreichen Umstellung nicht als direkt patientenrelevant angesehen.</p> <p>Demgegenüber wird das Ausbleiben von Anzeichen und Symptomen einer Hyperammonämie grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Es bestehen allerdings Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung und Einschränkungen hinsichtlich der Validität.</p> <p>Es handelt sich beim Ammoniakspiegel um einen Laborparameter. Die Höhe des gemessenen Ammoniakspiegels ist zum einen abhängig von Messzeitpunkt und -bedingungen (s. Validität) und zum anderen erlaubt die Höhe des Ammoniakspiegels keine direkten Rückschlüsse auf den Zustand der Kinder. Der gleiche Ammoniakwert kann bei einem Kind mit Symptomen einhergehen und bei einem anderen Kind nicht mit Symptomen einhergehen. Darüber hinaus kann der gleiche Ammoniakwert beim selben Kind zu einem Zeitpunkt mit Symptomen einhergehen und zu einem anderen Zeitpunkt nicht mit Symptomen einhergehen, da der Wert auch von oben genannten Faktoren beeinflusst wird. Insofern lassen sich aus der Messung des Ammoniakspiegels keine patientenrelevanten Effekte ableiten.</p> <p>Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der stark eingeschränkten Validität werden die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um den primären Wirksamkeitseindpunkt der Studie handelt, werden die Ergebnisse allerdings ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Hyperammonämische Krisen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Eine hyperammonämische Krise (HAC) wurde definiert als Anzeichen u. Symptome, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit denen einer Hyperammonämie übereinstimmen (z. B. häufiges Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Reizbarkeit, aggressives Verhalten und/oder Somnolenz),</li> <li>• mit einem erhöhten Ammoniakspiegel assoziiert sind und</li> <li>• eine medizinische Intervention erforderlich machen.</li> </ul> <p>Folgende Faktoren sollten im Falle einer HAC berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auslösende Faktoren (z. B. Infektion, interkurrente Erkrankung, Änderungen der Diät, Non-Compliance mit GPB, Non-Compliance mit anderer Medikation zur Behandlung von UCD),</li> <li>• Gründe für eine Non-Compliance (im Falle einer Non-Compliance)</li> <li>• Ammoniakspiegel bei Krankenhausaufnahme, Höchstwert des Ammoniakspiegels, Ammoniakspiegel bei Krankenhausentlassung</li> <li>• Zeichen und Symptome einer Hyperammonämie</li> </ul> <p>Jegliche Hospitalisierung aufgrund einer HAC wurde als SUE erfasst.</p> <p>Es werden die Anzahl an HAC und die Rate pro Kind, auslösende Faktoren sowie Anzeichen und Symptome, die mit einer HAC einhergehen, für die Zeit vor Einschluss in die Studie, für die Umstellungsphase (Tage 1 bis 7) sowie für die Sicherheitsextension zusammengefasst.</p> <p>Im SAP ist angegeben, dass die Rate an HAC während der ersten sechs Monate unter Behandlung mit GPB folgendermaßen berechnet wurde:</p> $\frac{\sum \text{Anzahl an HAC während der ersten 6 Monate}}{\sum \text{Minimum aus Anzahl an Behandlungstagen mit GPB oder 180 Tage}}$

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Dort ist ebenfalls angegeben, dass die Rate an HAC pro Jahr vor Einschluss in die Studie folgendermaßen ermittelt wird:</p> $\frac{\sum \text{Anzahl an HAC vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation}}{\sum \text{Minimum aus Tagen seit Geburt des Kindes oder 365 Tagen}}$ <p>Die Normalisierung der Ammoniakspiegel erfolgte wie unter dem Endpunkt "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak" angegeben.</p> <p>Während der initialen Umstellung auf GPB ist eine intravenöse Verabreichung von AMMONUL und/oder eine Hämodialyse angezeigt, wenn der Ammoniakspiegel bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Messungen angestiegen ist und mindestens einer der Ammoniakspiegel 200 µmol/l (bei Kindern &lt; 1 Monat) oder 150 µmol/l (bei älteren Kindern) überschreitet. Die Werte müssen durch wiederholte Testungen verifiziert worden sein. Bei symptomatischen Patienten mit hohem Ammoniakspiegel kann eine erneute intravenöse Behandlung im Ermessen des Prüfpersonals begonnen werden. Nach einer erfolgreichen Umstellung auf GPB sollen Kinder im Falle einer HAC gemäß institutionellem Standard und medizinischer Einschätzung des Prüfpersonals behandelt werden. Hyperammonämische Krisen können im Ermessen der/des Behandelnden mit AMMONUL und/oder Hämodialyse behandelt werden.</p> <p><u>Erfassung von HAC vor Baseline</u></p> <p>Während der Screeningphase der Studie wurden HAC, die während der vorherigen bis zu 12 Monate aufgetreten sind, erfasst, falls das entsprechende Kind dieses Alter bereits erreicht hatte. Für die Kinder, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, entspricht dies der Zeit seit Geburt. Die Erfassung umfasste Angaben zum Ammoniakspiegel, zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, zum höchsten Ammoniakspiegel sowie zum ersten Ammoniakspiegel im Normalbereich und/oder zum Ammoniakspiegel bei Krankenhausentlassung. Ebenso waren davon die aufgetretenen Symptome, auslösende Faktoren und der Glutaminspiegel (falls Angaben vorhanden sind) umfasst.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Untersuchungen von HAC werden zu jeder Studiervisite durchgeführt.</p> <p><u>Beobachtung des Ammoniakspiegels während der Studie</u></p> <p>Siehe Endpunkt "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak".</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Es ist unklar, auf welchen Wert der Ammoniakspiegel erhöht sein musste, damit eine HAC diagnostiziert werden konnte. Diesbezüglich wurde in den Studienunterlagen keine Definition identifiziert. Da in den Studienunterlagen im Rahmen von anderen Fragestellungen ein Schwellenwert von 100 µmol/l angegeben wird, ist zu vermuten, dass dieser Schwellenwert auch für die Einschätzung einer HAC herangezogen wurde.</p> <p>Die Operationalisierung der Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie ist unklar. Zum einen wurde keine Definition für die Häufigkeitsangabe ("frequent") identifiziert. Des Weiteren ist unklar, ob sich diese Häufigkeitsangabe lediglich auf das erste gelistete Symptom (Erbrechen) bezieht oder für alle Anzeichen und Symptome gilt. Es wurden keine Informationen darüber identifiziert, wie die Daten zu HAC vor Beginn der Studie zusammengetragen wurden (z. B. durch Befragen der Erziehungsberechtigten, durch Abgleich mit Patientenakten o. ä.). Ebenso ist unklar, ob für HAC vor Einschluss in die Studie die gleichen Diagnosekriterien galten wie für die Zeit während der Studie.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Für mehrere der genannten Anzeichen und Symptome ist fraglich, ob diese bei Kindern &lt; 2 Monaten valide erfasst werden können (u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit). Darüber hinaus kann die fehlende Definition der Häufigkeitsangabe ("frequent"), die das</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Hyperammonämie spezifiziert, ebenfalls zu Einschränkungen hinsichtlich der Reliabilität führen.</p> <p>Der gemessene Ammoniakspiegel wird u. a. dadurch beeinflusst, welcher zeitliche Abstand zwischen letzter Nahrungsaufnahme und Messung des Ammoniakspiegels liegt, welche Körperhaltung in der Zeit vor der Messung eingenommen wird, ob die respiratorische Muskulatur vor der Messung stark beansprucht wurde (z. B. durch intensives Schreien), ob sonstige Erkrankungen (z. B. kleinere Infektionen) vorliegen und wie viel Zeit zwischen Blutabnahme und Analyse der Blutprobe liegt [1]. Um eine valide und reliable Messung des Ammoniakspiegels zu gewährleisten, sollten diese Faktoren so gut wie möglich standardisiert werden. Angaben zu einem standardisierten Vorgehen, das die genannten Aspekte berücksichtigt, wurden allerdings nicht identifiziert.</p> <p>Die Validität der Angaben zu HAC vor Einschluss in die Studie ist deutlich eingeschränkt. Dies ist darin begründet, dass unklar ist, ob die gleichen Diagnosekriterien angewendet wurden, die für die Studie galten, und dass ebenfalls unklar ist, wie die Daten zu HAC vor Beginn der Studie zusammengetragen wurden (z. B. durch Befragen der Erziehungsberechtigten, durch Abgleich mit Patientenakten o. ä.). Ebenfalls kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Erfassung von HAC aufgrund des abweichenden Settings vor und nach Baseline (Routineversorgung vs. Studiensetting) unterscheidet. Darüber hinaus bezieht sich die Erfassung der HAC vor Einschluss in die Studie aufgrund des Alters der Kinder bei Einschluss in die Studie auf einen sehr kurzen Zeitraum. Bei einem Teil der Kinder (n = 3; 18,8 % der Sicherheitspopulation) wurde eine UCD neu diagnostiziert (wahrscheinlich im Rahmen des Screenings der Studie, genaue Angaben wurden nicht identifiziert) und die Kinder wurden anschließend in die Studie eingeschlossen. Es ist nicht auszuschließen, dass bei diesen Kindern – da vor Einschluss in die Studie keine UCD diagnostiziert wurde – unspezifische Symptome nicht als HAC gewertet wurden, wohingegen sie bei diagnostizierten Kindern unter Umständen eher als Symptome einer Hyperammonämie gewertet worden wären. Aus diesen Gründen werden die Angaben zu HAC vor Einschluss in die Studie im Rahmen der Nutzenbewertung nicht zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Eine HAC ist als klinisches Ereignis mit Patientenrelevanz einzustufen, da es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Krise handelt. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden trotz Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung und Einschränkungen hinsichtlich der Validität zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Abkürzungen: AUC: Area Under the Curve; GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise; NaBz: Natriumbenzoat; NaPBA: Natriumphenylbutyrat; SAP: statistischer Analyseplan; UCD: Harnstoffzyklusstörung/en.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden in der Studie der Studie HPN-100-009 keine Daten erhoben.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p>Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein unerwünschtes Ereignis (UE) darstellen. Dies umfasst auch die Verschlechterung von bereits bestehenden Beschwerden.</p> <p>Eine Hyperammonämie wurde als UE erfasst, wenn sie klinisch signifikant war, es sei denn, das Prüfpersonal stellte fest, dass der abnormale Messwert auf einem Messfehler beruhte. Im Falle einer HAC beurteilte das Prüfpersonal das auslösende Ereignis, sofern dieses bekannt war.</p> <p>Die Betreuenden werden bei jeder Visite, inklusive der Visite an Tag 1, zu UE befragt. Dies erfolgt mit unspezifischen Fragen, wie beispielsweise: „Wie hat sich Ihr Kind seit der letzten Studienvisite gefühlt?“. Unerwünschte Ereignisse müssen im CRF berichtet werden. Nicht-schwerwiegende UE werden von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Studienvisite, die im Anschluss an die Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgt, erfasst. Im Studienbericht werden nur UE berichtet, die ab Verabreichung der ersten Studienmedikation eingetreten sind. Alle nicht-schwerwiegenden UE, die nach Abschluss der Studie noch Bestand haben, sollten überprüft werden, damit entschieden werden kann, ob eine weitere Nachbeobachtung notwendig ist. Das Prüfpersonal vermerkt alle andauernden nicht-schwerwiegenden UE, die nach Austritt des Kindes aus der Studie nicht nachbeobachtet werden, im eCRF.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 18.0) kodiert. Die Einteilung des Schweregrads erfolgt gemäß CTCAE (Version 4.03) mit einer Ausprägung von 1 bis 5. Es wird der höchste Schweregrad eines UE für jedes einzelne Kind berichtet. Nicht alle Schweregrade werden für alle UE als adäquat angesehen. Daher kann für einige UE nur aus weniger Optionen gewählt werden. Insbesondere die Schweregradeinteilung 5 (Tod) ist für einige UE nicht angemessen und kann daher für die entsprechenden UE nicht ausgewählt werden. UE, für die kein entsprechender Term gemäß CTCAE-Klassifikation existiert, werden gemäß folgenden Beschreibungen klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert</li> <li>• Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkungen bei altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>• Grad 3: Schwer; schwer oder medizinisch relevant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; in Behinderung resultierend; Einschränkungen bei selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>• Grad 4: Lebensbedrohlich; lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert</li> <li>• Grad 5: Tödlich; Tod im Zusammenhang mit UE.</li> </ul> <p>Folgende Ereignisse wurden nicht als UE angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebertransplantationen zur Behandlung einer stabilen zugrundeliegenden UCD</li> <li>• Zustände oder Vorkommnisse, die sich direkt aus der Lebertransplantation ergaben (z. B. postoperative Schmerzen)</li> <li>• Medizinische Zustände, die bereits vor der Behandlung vorlagen und während der Behandlung nicht schwerer oder häufiger wurden</li> <li>• Medizinische oder chirurgische Eingriffe, z. B. Endoskopie oder Appendektomie;</li> <li>• Situationen, in denen kein unerwünschter medizinischer Vorfall auftrat (z. B. soziale, diagnostische, selbst gewählte oder zweckdienliche Hospitalisierung)</li> <li>• Schwankung von bereits bestehenden Erkrankungen, die zu Beginn der Studie bestanden oder entdeckt wurden und die keine klinisch relevante Veränderung nach Baseline darstellen; diese Erkrankungen sollten im Rahmen der Krankheitsgeschichte genannt werden</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormale Labor- oder Testresultate, die das Prüfpersonal nicht als klinisch relevante Änderungen von Baseline bewertete</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird jedes UE definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt,</li> <li>• lebensbedrohlich ist, (Hinweis: Der Term "lebensbedrohlich" bezieht sich darauf, dass das Kind zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war. Es bedeutet nicht, dass ein Ereignis, das möglicherweise, wenn es schwerer, länger andauernd oder unbehandelt gewesen wäre, zu einer Lebensgefahr hätte führen können.)</li> <li>• zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt, (Hinweis: Dies entspricht einem Ereignis, das zu einer Krankenhauseinweisung für jedwede Verweildauer führt oder die Verweildauer verlängert. Notfallambulanzen sind hiervon nicht umfasst. Die Hospitalisierung selbst wird nicht als UE, sondern als Folge eines UE gewertet. Falls also kein assoziiertes UE festgestellt werden konnte, wird eine Hospitalisierung nicht als SUE gewertet.)</li> <li>• zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung führt, (Hinweis: Dies entspricht einem Ereignis, das zu einer substanziellen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt; diese Definition schließt Ereignisse mit relativ geringer medizinischer Bedeutung wie z. B. unkomplizierte Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Influenza und Verletzungen (z. B. verstauchter Knöchel) nicht mit ein.)</li> <li>• eine kongenitale Anomalie ist,</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt. (Hinweis: Eine medizinische und wissenschaftliche Bewertung sollte durchgeführt werden, um zu entscheiden, ob ein Ereignis auch in anderen Situationen als schwerwiegend erachtet werden sollte; insbesondere wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, zum Tod führen oder in einer Hospitalisierung resultieren, die aber die Patientin oder den Patienten gefährden können und eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordern, um eines der bereits genannten SUE zu verhindern. Diese Ereignisse sollten als schwerwiegend angesehen werden.)</li> </ul> <p>SUE werden von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Im Studienbericht werden nur UE dargestellt, die ab Verabreichung der ersten Studienmedikation eingetreten sind. Nach Ablauf des vorgeschriebenen Berichtszeitraums müssen SUE nur dann berichtet werden, falls das Prüfpersonal erfährt, dass ein SUE aufgetreten ist und dieses als mit der Studienmedikation in Verbindung stehend einschätzt. Alle SUE sollten bis zur Auflösung, bis zur Stabilisierung des Zustands oder bis die Nachverfolgung des Kindes abbricht (Lost to Follow-up) nachbeobachtet werden.</p> <p><b>Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist allerdings unklar, ob ein erhöhter Ammoniakspiegel ohne Auftreten von Symptomen als UE gewertet wurde. Einerseits ist angegeben, dass abnormale Laborwerte als UE gewertet wurden, andererseits ist angegeben, dass eine Hyperammonämie als UE erfasst wurde, wenn sie auch klinisch signifikant war.</p> <p><b>Validität</b> Es ist fraglich, ob das Auftreten von UE bei Kindern &lt; 2 Monaten durch Befragen der/des Betreuenden valide erfasst werden kann.</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p><b>Patientenrelevanz</b>            Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (e)CRF: (elektronisches) Case Report Form; HAC: Hyperammonämische Krise; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UCD: Harnstoffzyklusstörung/en.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der folgenden Endpunkte berücksichtigt:

- Todesfälle
- Hyperammonämische Krisen,
- Unerwünschte Ereignisse.

Der Endpunkt "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak" wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Behandlungsphase der Studie HPN-100-009

Zeitpunkt Endpunkt	Screening <sup>1)</sup>	Umstellungsphase					Sicherheitsextensionsphase	
		Tag 1 <sup>1)</sup>	Tag 2 <sup>2)</sup>	Tag 3	Tag 4 <sup>2)</sup>	Tag 7	Monate 1–6 (monatliche Visiten)	Monate 9–24 <sup>3)</sup> (Visiten quartalsweise)
Todesfälle	Im Rahmen der Erhebung der UE.							
Hyperammonämische Krisen	Das Auftreten von HAC wird bei jeder Visite während der gesamten Studienlaufzeit erfasst.							
<b>Erfolgreiche Umstellung auf GPB<sup>4)</sup></b>								
Antwort des Prüferpersonals <sup>5)</sup>		X	X	X	X	X		
Keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie und Ammoniakspiegel < 100 µmol/l	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	Zu jeder Visite von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Studiervisite, die im Anschluss an die Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgt. (SUE: Einverständniserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation)							

<sup>1)</sup> Die Prozeduren während des Screenings und an Tag 1 können zusammen erfolgen und müssen nicht wiederholt werden, falls sie innerhalb einer Zeit von 10 Tagen erfolgten, während der sich das Kind in einem stabilen und kontrollierten Zustand befand.

<sup>2)</sup> Kinder mit einem Alter von weniger als 2 Monaten bei Einschluss in die Studie können nach einer Ammoniakspiegelmessung von 72 Stunden (inklusive 48 ab der erstmaligen kompletten Dosis GPB) aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Ermessen des Prüfpersonals können diese Kinder nach 48 Stunden der Ammoniakspiegelmessung entlassen werden. Sie sollten dann allerdings ungefähr zu den Zeitpunkten nach 60 und nach 72 Stunden noch einmal ins Krankenhaus zurückkehren, damit eine Messung und Bewertung des Ammoniakspiegels vorgenommen werden konnte.

<sup>3)</sup> Für Kinder, die mit einem Alter < 2 Monaten in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden, erfolgten Visiten anschließend quartalsweise bis sie ein Alter von 2 Jahren erreicht haben.

<sup>4)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Es wird angenommen, dass die Frage nach der erfolgreichen Umstellung auf GPB vom Prüfpersonal beantwortet wurde, bis das Prüfpersonal die erfolgreiche Umstellung das erste Mal nach komplett durchgeführter Umstellung bestätigt.

Abkürzungen: GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

### 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie HPN-100-009 um eine Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 2.5.4 Statistische Methoden

Die folgenden Angaben basieren auf der letzten Version des SAP (Version 2.0 vom 3. Mai 2016).

#### Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf klinischen und pragmatischen Überlegungen und nicht auf statistischen Überlegungen.

In die Studie sollten insgesamt 24 Kinder mit einem Alter von bis zu 2 Jahren eingeschlossen werden. Davon sollten 16 Kinder in einem für die Nutzenbewertung relevanten Alter eingeschlossen werden (< 2 Monate):

- 8 Kinder zwischen Geburt und < 1 Monat
- 8 Kinder zwischen 1 Monat und < 2 Monaten

Für diese beiden Altersgruppen werden Kinder eingeschlossen, bis mindestens 16 Kinder in die Studie eingeschlossen wurden, unabhängig vom Alter bei Identifizierung für oder Einschluss in die Studie.

Im Gegensatz zu diesen Ausführungen im SAP ist im Studienprotokoll (letztes Amendment vom 23. August 2016) angegeben, dass in die Studie insgesamt ungefähr 26 Kinder eingeschlossen werden sollten. Davon sollen mindestens 16 Kinder mit einem Alter < 2 Monate eingeschlossen werden. Dies sollte mindestens 8 Kinder mit einem Alter < 1 Monat und mindestens 3 Kinder mit einem Alter zwischen 1 Monat und < 2 Monaten umfassen. Vor diesem Amendment wurden bereits 8 Kinder mit einem Alter < 1 Monat und 3 Kinder mit einem Alter zwischen 1 Monat und < 2 Monaten in die Studie eingeschlossen. Insofern konnten die 5 zu diesem Zeitpunkt noch einzuschließenden Kinder ein Alter < 2 Monaten ohne weitere Beschränkung aufweisen.

#### Analysepopulationen

##### Sicherheitspopulation (N = 16)

Die Sicherheitspopulation umfasst alle Kinder, die die Studienmedikation erhalten haben. Dies ist die primäre Population für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie.

##### Pharmakokinetik-Population (N = 16)

Die Pharmakokinetik-Population umfasst alle Kinder der Sicherheitspopulation, für die Phenylbutyrat-, Phenylacetat- und Phenylacetylglutamin-Konzentrationen messbar sind.

Es war keine Analysepopulation vorgesehen, in der alle in die Studie eingeschlossenen Kinder Berücksichtigung finden (entsprechend einer ITT-Population).

## Statistische Analysen

Es werden keine statistischen Tests durchgeführt; die Daten werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen werden die Anzahl an Kindern, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie minimale und maximale Werte dargestellt. Für kategoriale Variablen werden Häufigkeiten und prozentuale Anteile dargestellt.

Diese Angaben werden gemäß folgender Kategorisierung dargestellt:

- Alter
  - < 1 Monat
  - 1 Monat bis < 2 Monate
  - alle Kinder < 2 Monate
- Zuteilung, nach der die anfängliche Dosis bestimmt wird
  - Neu diagnostizierte Kinder mit einer hyperammonämischen Krise (HAC)
  - Neu diagnostizierte Kinder ohne HAC, die NaPBA oder NaBz erhielten
  - Neu diagnostizierte Kinder ohne HAC, die weder NaPBA noch BaBz erhielten

Gemäß dieser Aufteilung, nach der die anfängliche Dosis bestimmt werden sollte, hätten Kinder, bei denen noch keine UCD diagnostiziert wurde, bereits NaPBA oder NaBz erhalten können. Im Gegensatz zu dieser im SAP angegebenen Aufteilung wird an anderen Stellen der Studiendokumente eine abweichende Aufteilung genannt. Die abweichende Aufteilung entspricht derjenigen, die in Tabelle 2 der Nutzenbewertung aufgeführt ist.

## Sensitivitätsanalysen

Keine Informationen.

## Subgruppen

Im Herstellerdossier finden sich zu Subgruppen folgende Angaben:

"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."

## Umgang mit fehlenden Werten

Für Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte werden keine Imputationen vorgenommen, soweit dies nicht explizit berichtet wird.

Unerwünschte Ereignisse, für die kein Schweregrad bestimmt wurde, werden als schwere UE gewertet.

### **Interimsanalysen**

Für Kinder, die bei Einschluss in die Studie < 2 Monate alt waren, soll ein separater Studienbericht erstellt werden, wenn das letzte Kind die Visite zu Monat 3 abgeschlossen hat oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden ist. Sicherheitsdaten, die anschließend generiert werden, sollen in einem Addendum zum Studienbericht dargestellt werden.

### **Daten- und Sicherheitsmonitoringkomitee (DSMB)**

Ein unabhängiges DSMB wird eingerichtet, um die Sicherheit der eingeschlossenen Kinder zu beaufsichtigen. Stimmberechtigte Mitglieder des DSMB sind nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt und gehören nicht zum Prüfpersonal.

Sechs Monate nach Einschluss des ersten Kindes werden alle verfügbaren Sicherheitsdaten durch das DSMB begutachtet. Anschließend werden mindestens alle 6 Monate Begutachtungen durch das DSMB durchgeführt. Eine vorgezogene Begutachtung wird durchgeführt, sobald 4 Kinder < 2 Monate die Umstellungsphase abgeschlossen haben. Eine weitere Begutachtung wird durchgeführt, wenn 10 Kinder die Umstellungsphase abgeschlossen haben. Der Einschluss in die Studie wird während der Begutachtungen nicht verschoben, es sei denn, dies wird durch das DSMB ausdrücklich beantragt. Das DSMB begutachtet Sicherheitsdaten und wird vom Sponsor benachrichtigt, falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aufgetreten ist oder falls eine der Stoppregeln erfüllt ist. Im eigenen Ermessen kann das DSMB eine sofortige Zusammenkunft beantragen.

### **Versionen des statistischen Analyseplans**

Version 1.0 des SAP stammt vom 19. November 2015 (nach Einschluss des ersten Kindes). Die weiteren Versionen enthielten folgende für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

Version 2.0 (3. Mai 2016, nach Einschluss des ersten Kindes):

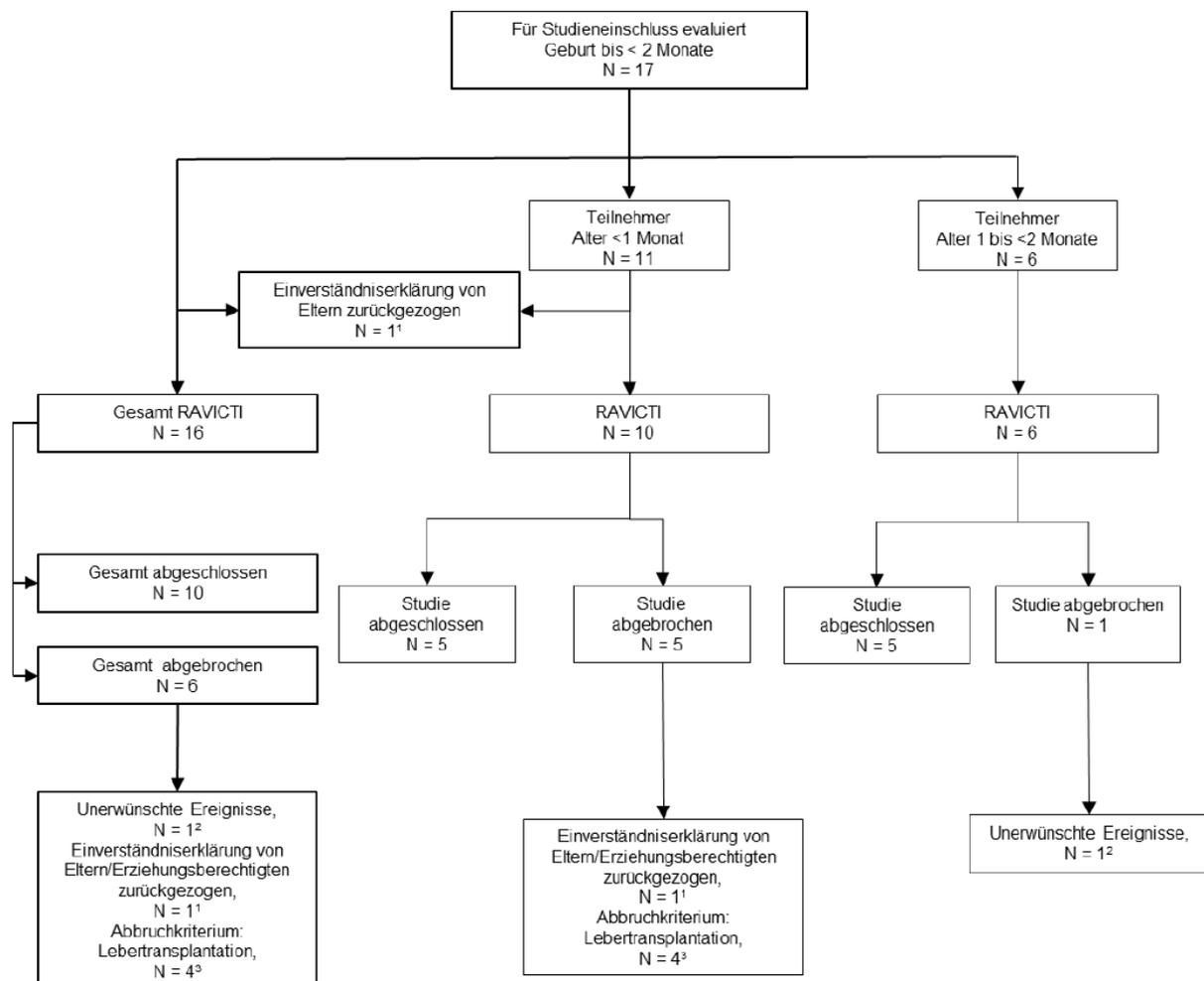
- Entfernen einer Per-Protocol-Population
- Präzisierung, dass die Analyse des Ammoniaks auf normalisierten Werten beruht

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Der Patientenfluss der Studie HPN-100-009 kann Abbildung 1 entnommen werden. Insgesamt wurden 17 Kinder mit einem Alter < 2 Monaten bei Einschluss in die Studie eingeschlossen. Für ein Kind mit einem Alter von 27 Tagen bei Einschluss in die Studie wurde vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation das Einverständnis zurückgezogen. Dieses Kind zählte nicht zur Sicherheitspopulation und wurde für keinen Endpunkt berücksichtigt.

Für ein weiteres Kind wurde die Einverständniserklärung im späteren Verlauf der Studie zurückgezogen und vier Kinder erhielten eine Lebertransplantation und sind aus diesem Grund aus der Studie ausgeschieden.



<sup>1</sup> Teilnehmer 07-0923 (Alter 27 Tage) und 26-0905 (Alter 22 Tage). Die Einverständniserklärung für Teilnehmer 07-0923 wurde vor Erhalt der Studienmedikation zurückgezogen.

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> Teilnehmer 06-0919 (Alter 14 Tage), 07-0920 (Alter 11 Tage), 10-0913 (Alter 7 Tage) und 12-0911 (Alter 4 Tage)

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie HPN-100-009

Tabelle 8: Allgemeine Angaben der Studie HPN-100-009

Studie HPN-100-009	< 1 Monat (N = 11)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N = 17)
Eingeschlossene Kinder, n (%)	11 (100)	6 (100)	17 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n (%)	10 (90,9)	6 (100)	16 (94,1) <sup>2)</sup>
Pharmakokinetik-Population <sup>3)</sup> , n (%)	10 (90,9)	6 (100)	16 (94,1) <sup>2)</sup>
<i>Kinder, die die entsprechende Visite abgeschlossen haben, n (%)</i>			
Tag 7	10 (90,9) <sup>2)</sup>	6 (100)	16 (94,1)
Monat 1	10 (90,9) <sup>2)</sup>	6 (100)	16 (94,1)
Monat 3	9 (81,8)	6 (100)	15 (88,2)
Monat 6	5 (45,5)	5 (83,3)	10 (58,8)
Monat 12 <sup>4)</sup>	3 (27,3)	3 (50,0)	6 (35,3)
Monat 18 <sup>4)</sup>	1 (9,1)	2 (33,3)	3 (17,6)
Monat 24 <sup>4)</sup>	5 (45,5)	5 (83,3)	10 (58,8)
Studie abgeschlossen, n (%)	5 (45,5)	5 (83,3)	10 (58,8)
Noch in Studie befindlich, n (%)	0	0	0
Studie vorzeitig abgebrochen, n (%)	6 (54,5)	1 (16,7)	7 (41,2)
UE <sup>5)</sup>	0	1 (100)	1 (14,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung <sup>5)</sup>	2 (33,3)	0	2 (28,6)
Noncompliance	0	0	0
Entscheidung des behandelnden Personals	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Nicht erfolgreiche Umstellung auf GPB	0	0	0
Abbruchregel: klinisch bedeutsame Allergie	0	0	0
Abbruchregel: Lebertransplantation <sup>5)</sup>	4 (66,7)	0	4 (57,1)
Abbruchregel: Verlust der Ammoniakkontrolle	0	0	0
Andere Gründe	0	0	0
<i>Exposition mit der Studienmedikation</i>			
N	10	6	16
Mittelwert (SD) [Monate]	9,14 (6,22)	13,21 (5,59)	10,67 (6,14)
Median (min;max) [Monate]	9,46 (1,9;18,8)	11,37 (7,2;20,4)	9,97 (1,9;20,4)
<i>Tägliche Dosis GPB während der Umstellung (ml/m<sup>2</sup>)</i>			
N	10	6	16
Mittelwert (SD) [Monate]	8,38 (1,55)	8,42 (4,15)	8,39 (2,68)
Median (min;max) [Monate]	8,36 (5,8;10,9)	8,56 (4,0;15,6)	8,36 (4,0;15,6)
<i>Tägliche Dosis GPB während der Sicherheitsex- ension (ml/m<sup>2</sup>)</i>			
N	10	6	16
Mittelwert (SD) [Monate]	8,31 (1,47)	7,39 (3,25)	7,97 (2,24)
Median (min;max) [Monate]	8,91 (5,8;10,0)	7,38 (3,1;12,7)	8,10 (3,1;12,7)
<i>Änderungen der Dosis während der Sicherheitsexension, n (%)</i>			
N	10	6	16
0	1 (10,0)	0	1 (6,3)
1	0	0	0
2	0	2 (33,3)	2 (12,5)
3	0	1 (16,7)	1 (6,3)
4 oder mehr	9 (90,0)	3 (50,0)	12 (75,0)

<sup>1)</sup> Die Sicherheitspopulation umfasst alle Kinder, die jedwede Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

<sup>2)</sup> Ein Kind (Alter: 27 Tage) hat die Studie abgebrochen, bevor es eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat (Rücknahme des Einverständnisses durch die Erziehungsberechtigten).

<sup>3)</sup> Die Pharmakokinetik-Population umfasst alle Kinder der Sicherheitspopulation, für die aussagekräftige Pharmakokinetik-Werte berechnet werden konnten.

<sup>4)</sup> Kinder können die Studie vor der entsprechenden Visite abgeschlossen haben.

<sup>5)</sup> Prozentangabe bezieht sich auf Kinder, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben

Abkürzungen: GPB: Glycerolphénylbutyrat; SD: Standardabweichung.

Für die meisten Charakteristika der Studienpopulation wurden nur Angaben für Kinder der Sicherheitspopulation identifiziert. 10 Kinder (62,5 %) dieser Population wurden mit einem Alter < 1 Monat in die Studie eingeschlossen und 6 Kinder (37,5 %) wurden mit einem Alter zwischen 1 Monat und < 2 Monate in die Studie eingeschlossen. Bei 15 Kindern (93,8 %) wurde eine UCD innerhalb des ersten Lebensmonats diagnostiziert. Weitere Charakteristika der Sicherheitspopulation sind Tabelle 9 zu entnehmen.

*Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation)*

<b>Studie HPN-100-009</b>	<b>&lt; 1 Monat (N = 10)</b>	<b>1 bis &lt; 2 Monate (N = 6)</b>	<b>Gesamt (N = 16)</b>
<i>Alter (Monate)<sup>1)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	0,33 (0,196)	1,66 (0,203)	0,83 (0,697)
Median (min;max)	0,3 (0,1;0,7)	1,69 (1,3;2,0)	0,48 (0,1;2,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	7 (70,0)	2 (33,3)	9 (56,3)
weiblich	3 (30,0)	4 (66,7)	7 (43,8)
<i>Ethnische Gruppe, n (%)</i>			
hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (10,0)	0	1 (6,3)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	9 (90,0)	6 (100)	15 (93,8)
<i>Ethnie (genetisch)</i>			
indigen (indianisch oder alaskisch)	0	0	0
asiatisch	1 (10)	1 (16,7)	2 (12,5)
schwarz	1 (10)	0	1 (6,3)
geborene/r Hawaiianer/in oder andere/r pazifische/r Insulaner/in	0	0	0
weiß	8 (80)	4 (66,7)	12 (75,0)
andere <sup>2)</sup>	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<i>Größe (cm)<sup>3)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	51,1 (4,0)	55,8 (5,5)	52,8 (5,0)
Median (min;max)	50,3 (45,0;58,0)	53,2 (51,9;66,0)	52,0 (45,0;66,0)
<i>Gewicht (kg)<sup>3)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	3,5 (0,4)	4,5 (0,6)	3,9 (0,7)
Median (min;max)	3,6 (2,9;4,0)	4,5 (3,8;5,5)	3,9 (2,9;5,5)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>4)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	13,7 (1,7)	14,7 (1,3)	14,0 (1,6)
Median (min;max)	14,1 (10,2;15,8)	14,7 (12,6;16,2)	14,4 (10,2;16,2)
<i>Kopfumfang (cm)<sup>3)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	35,0 (1,2)	37,6 (1,7)	36,0 (1,9)
Median (min;max)	35,1 (33,0;36,5)	37,4 (35,9;40,8)	35,9 (33,0;40,8)
<i>BSA (m<sup>2</sup>)</i>			
Mittelwert (SD)	0,22 (0,02)	0,26 (0,03)	0,24 (0,03)
Median (min;max)	0,22 (0,2;0,3)	0,26 (0,2;0,3)	0,24 (0,2;0,3)
<i>UCD-Diagnose, n (%)</i>			
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)
CPS-Mangel	0	0	0
ARG-Mangel	0	0	0
HHH-Syndrom	0	0	0
CITRIN	0	0	0

<b>Studie HPN-100-009</b>	<b>&lt; 1 Monat (N = 10)</b>	<b>1 bis &lt; 2 Monate (N = 6)</b>	<b>Gesamt (N = 16)</b>
<i>Beginn der UCD, n (%)</i>			
neonatal (Alter < 30 Tage)	10 (100)	5 (83,3)	15 (93,8)
infantil (Alter > 30 Tage bis ≤ 2 Jahre)	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<i>Auftreten der Erkrankung<sup>5)</sup>, n (%)</i>			
Abnormaler Labortest	5 (50,0)	3 (50,0)	8 (50,0)
Klinische Präsentation mit Anzeichen/Symptomen	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 <sup>6)</sup>	3 (30,0)	0	3 (18,8)
<i>Diagnose (Methode)<sup>5)</sup>, n (%)</i>			
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 Blutzellen	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Andere <sup>7)</sup>	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Enzymanalyse der Fibroblasten	0	0	0
Enzymanalyse der Leber	0	0	0
<i>UCD-Behandlung<sup>5)</sup>, n (%)</i>			
Diät	8 (80,0)	6 (100)	14 (87,5)
Nahrungsergänzungsmittel	7 (70,0)	6 (100)	13 (81,3)
Arginin	6 (60,0)	5 (83,3)	11 (68,8)
Citrullin	6 (60,0)	1 (16,7)	7 (43,8)
NaPBA (Pulver [Powder])	5 (50,0)	5 (83,3)	10 (62,5)
AMMONUL	5 (50,0)	2 (33,3)	7 (43,8)
Andere <sup>8)</sup>	1 (10,0)	0	1 (6,3)
NaBz	0	0	0
NaPBA (zerkleinerte Tablette)	0	0	0
<i>Kinder mit folgenden Eigenschaften, n (%)</i>			
G-/NG-/NJ-Sonde	5 (50,0)	3 (50,0)	8 (50,0)
Neoplasma oder Malignom in der Familienanamnese	4 (40,0)	4 (66,7)	8 (50,0)
Positive Familienanamnese für UCD	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
<i>Zustand vor Einschluss in die Studie, n (%)</i>			
In HAC	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Neu diagnostizierte Kinder nicht in HAC	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Stabile Kinder, die bereits NaPBA erhalten	5 (50,0)	5 (83,3)	10 (62,5)
<i>HAC vor Einschluss in die Studie</i>			
Rate an HAC je Patient und Tag <sup>9)</sup>	0,032	0,009	0,017
Kinder mit HAC, n (%)			
Keine HAC	6 (60,0)	3 (50,0)	9 (56,3)
1 HAC	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
2 HAC	1 (10,0)	0	1 (6,3)
3 oder mehr HAC	0	0	0

<sup>1)</sup> Alter wurde abgerundet auf ganze Zahlen in Monaten von [(Datum des Screenings - Geburtsdatum)/30,4375].

<sup>2)</sup> Andere = ethnisch gemischt – weiß und schwarz.

<sup>3)</sup> Wurden zweimal pro geplantem Erhebungszeitpunkt gemessen und es wurde ein Mittelwert gebildet.

<sup>4)</sup> Basiert auf dem durchschnittlichen Gewicht und der durchschnittlichen Größe.

<sup>5)</sup> Prozente können in der Gesamtschau 100 % übersteigen, da mehr als eine Option pro Patient zutreffen konnte.

<sup>6)</sup> Andere: Schwierigkeiten bei der Fütterung und Lethargie, positive Familienanamnese.

<sup>7)</sup> Andere: erhöhte Orotsäure.

<sup>8)</sup> Andere: Arginin HCl.

<sup>9)</sup> Berechnet als Summe der (Anzahl an HAC) / Summe der (Kindesalter in Tagen oder 365 Tage, je nach dem, was kleiner war) über alle Kinder in der entsprechenden Gruppe.

Abkürzungen: G-/NG-/NJ-Sonde: Magen-, nasogastrische, nasojejunale Sonde; HAC: Hyperammonämische Krise; NaBZ: Natriumbenzoat; NaPBA: Natriumphénylbutyrat; SD: Standardabweichung; UCD: Harnstoffzyklusstörung.

### Medikation vor Eintritt in die Studie

Insgesamt erhielten 10 Kinder (62,5 %) der Sicherheitspopulation vor Einschluss in die Studie Medikationen. Dies umfasst 7 Kinder, die bei Einschluss in die Studie jünger als 1 Monat waren (70 % der entsprechenden Teilpopulation), und 3 Kinder, die bei Einschluss in die Studie ein Alter zwischen einem Monat und weniger als 2 Monaten aufwiesen (50 % der entsprechenden Teilpopulation). Laut Auflistung im Studienbericht bezüglich der Medikationen vor Eintritt in die Studie erhielten 4 Kinder mit einem Alter bei Einschluss < 1 Monat NaPBa. Es ist unklar, warum diese Angabe von der entsprechenden Angabe in Tabelle 9, die im Rahmen der Krankheitsgeschichte im Studienbericht zu finden ist, abweicht. Danach hätten 10 Kinder vor Einschluss in die Studie NaPBA erhalten. Dies entspricht auch den Angaben zum Zustand der Kinder vor Einschluss in die Studie. Drei Kinder, alle mit einem Alter bei Einschluss < 1 Monat, erhielten laut Auflistung der Medikationen vor Eintritt in die Studie Ucephan.

### Begleitmedikationen

Insgesamt erhielten 15 Kinder (93,8 %) der Sicherheitspopulation während der Studie Begleitmedikationen. Eine Auflistung der Begleitmedikationen, die mehr als 30 % der Sicherheitspopulation erhalten haben (entspricht mindestens n = 5), findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Begleitmedikation > 30 % in Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation)

Studie HPN-100-009	< 1 Monat (N = 10)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N=16)
	n (%)	n (%)	n (%)
Begleitmedikation	10 (100)	5 (83,3)	15 (93,8)
<i>Begleitmedikationen, die bei mindestens 30 % der Gesamtpopulation verabreicht wurde<sup>1)</sup></i>			
Schmerzmittel	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)
Lösungen, die den Elektrolythaushalt beeinflussen	6 (60,0)	2 (33,3)	8 (50,0)
Osmotan	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
Intravenöse Lösungen	5 (50,0)	2 (33,3)	7 (43,8)
Dextrose- und Natriumchlorid-Injektion	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)
Muskel-Skelett-System	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
Ibuprofen	3 (30,0)	3 (50,0)	6 (37,5)
Atmungsapparat	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
Antibiotika	1 (10,0)	4 (66,7)	5 (31,3)
Nystatin	1 (10,0)	4 (66,7)	5 (31,3)
Andere Beta-Lactam antibakteriellen Wirkstoffe	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Ceftriaxon	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Lösungen für die parenterale Ernährung	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 <sup>2)</sup>	5 (50,0)	0	5 (31,3)
Systematische antibakterielle Wirkstoffe	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Andere Produkte für Verdauungstrakt und Stoffwechsel	5 (50,0)	0	5 (31,3)
Nervensystem	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)

<sup>1)</sup> Medikationen sind nach ATC-Kode kodiert unter Verwendung des präferierten Arzneimittelnamens der WHO; Kinder, die mehrere Medikationen erhalten haben, werden bei jeder Aufsummierung nur einmal berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Ucephan = AMMONUL.

## 2.6.2 Mortalität

Im Verlauf der Studie wurden keine Todesfälle festgestellt.

## 2.6.3 Morbidität

### Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak

Alle Kinder der Sicherheitspopulation wurden gemäß Einschätzung des Prüfpersonals während der Umstellungsphase erfolgreich auf GPB umgestellt. Dem Studienbericht ist ebenfalls zu entnehmen, dass 13 Kinder der Sicherheitspopulation (81,3 %) an Tag 7 einen Ammoniakspiegel < 100 µmol/l aufweisen. Drei Kinder wiesen an Tag 7 einen Ammoniakspiegel von 106, 119 bzw. 127 µmol/l auf. Bei keinem dieser drei Kinder wurden zu diesem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome einer Hyperammonämie festgestellt. Auf Basis dieser Angaben ist, wie in Kapitel 2.5.2 ausgeführt, zu vermuten, dass ein Kind als erfolgreich auf GPB umgestellt angesehen wurde, sobald das Prüfpersonal eine erfolgreiche Umstellung nach komplett erfolgter Umstellung bestätigt hatte.

Die Anzahl an Kindern, für die Daten bezüglich eines kontrollierten Ammoniakspiegels (normalisiert) ohne klinische Symptome einer Hyperammonämie vorlagen, nahm während der Sicherheitsextension ab. Gründe dafür sind das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie und fehlende Messungen. Ab einschließlich der Visite zu Monat 5 lagen nur noch Daten für weniger als 70 % der Studienpopulation vor. Daher werden die Ergebnisse für diese Visiten nicht dargestellt.

Zu den Visiten bei Monat 1, 2, 3 und 4 während der Sicherheitsextension betrug der prozentuale Anteil an Kindern, die einen kontrollierten Ammoniakspiegel (< 100 µmol/l; normalisiert) ohne klinische Symptome einer Hyperammonämie aufwiesen, bezogen auf die Sicherheitspopulation zwischen 50,0 und 62,5 %. Bezogen auf die Kinder, für die zur jeweiligen Visite Daten vorlagen, betrug der prozentuale Anteil zwischen 57,1 und 66,7 %.

Tabelle 11: Ergebnisse zum Endpunkt "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak" in der Studie HPN-100-009

Studie HPN-100-009	< 1 Monat (N = 10)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N = 16)
<b>Erfolgreiche Umstellung auf GPB während der Umstellungsphase<sup>1)</sup></b>			
Umstellungsphase Endpunkt erhoben, N Ereignis, n (%)	10 10 (100)	6 6 (100)	16 16 (100)
<b>Kontrollierte Ammoniakspiegel (normalisiert) ohne klinische Symptome einer Hyperammonämie während der Sicherheitsextension</b>			
Monat 1 Endpunkt erhoben, N Ereignis, n (%) <sup>2)</sup>	9 5 (50,0)	6 4 (66,7)	15 9 (56,3)
Monat 2 Endpunkt erhoben, N Ereignis, n (%) <sup>2)</sup>	9 4 (40,0)	6 6 (100)	15 10 (62,5)
Monat 3 Endpunkt erhoben, N Ereignis, n (%) <sup>2)</sup>	8 4 (40,0)	6 4 (66,7)	14 8 (50,0)

Studie HPN-100-009	< 1 Monat (N = 10)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N = 16)
Monat 4 Endpunkt erhoben, N Ereignis, n (%) <sup>2)</sup>	7 5 (50,0)	5 3 (50,0)	12 8 (50,0)

<sup>1)</sup> Eine erfolgreiche Umstellung ist definiert als erfolgreiche Umstellung auf die Studienmedikation (GPB) mit kontrolliertem Ammoniakspiegel. Nach einer mindestens 48 bis 72 Stunden (abhängig vom Alter) andauernden Überwachung des Ammoniakspiegels wurde ein Kind als effektiv umgestellt angesehen, wenn nach der ersten kompletten Dosis GPB folgende Bedingungen erfüllt waren: keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie, Ammoniakspiegel < 100 µmol/l und Eignung für die Entlassung aus der stationären Versorgung gemäß Einschätzung des Prüfpersonals. Der prozentuale Anteil an Kindern, der als erfolgreich umgestellt angesehen wurde, basiert auf der vom Prüfpersonal im CRF beantworteten Frage: "Has transition to 100 % RAVICTI been successful with controlled ammonia?". Hierzu wurde keine Normalisierung des Ammoniakspiegels durchgeführt. Im Falle eines fehlenden Wertes zu Tag 7 wurde das Kind in der Analyse bezüglich der Umstellungsphase nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Kinder der Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; GPB: Glycerolphenylbutyrat.

### Hyperammonämische Krisen

Während der Studie erlitten insgesamt 5 Kinder mindestens eine HAC. Drei Kinder erlitten jeweils eine HAC, zwei Kinder erlitten jeweils zwei HAC. Alle HAC sind während der Sicherheitsexension aufgetreten. Die Rate an HAC je Kind und Tag beträgt 0,003. Dies bedeutet, dass je Kind im Durchschnitt ca. alle 333 Tage eine HAC aufgetreten ist.

Im Studienbericht wird zusätzlich zu der Angabe, wie viele Kinder jeweils wie viele HAC erlitten, dargestellt, wie viele Kinder mindestens ein klinisches Symptom aufwiesen, das auf eine Krise hindeutet. Das Vorhandensein klinischer Symptome wurde während der Zeitperioden überprüft. Bei einem Kind wurden die Symptome zu Monat 1 festgestellt, bei drei Kindern zu Monat 2 und bei einem Kind zu Monat 4. Da alle diese Kinder bei Einschluss in die Studie jünger als 1 Monat waren, kann darauf geschlossen werden, dass eines der Kinder zum Zeitpunkt der Symptome jünger als 2 Monate war, für 3 Kinder ist dies unklar und ein Kind war zum Zeitpunkt der Symptome älter als 2 Monate.

Wie erläutert, erlitten 5 Kinder insgesamt 7 HAC (3 Kinder erlitten eine HAC, 2 Kinder erlitten 2 HAC). Aus den Studienunterlagen kann die Zeitperiode, während der klinische Symptome aufgetreten sind, allerdings nur fünfmal nachvollzogen werden. Somit ist unklar, während welcher Zeitperioden die beiden weiteren HAC aufgetreten sind.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt HAC in der Studie HPN-100-009

Studie HPN-100-009	< 1 Monat (N = 10)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N = 16)
<b>HAC während der Umstellungsphase (Tage 1 bis 7)</b>			
<i>Kinder mit HAC, n (%)</i>			
Keine HAC	10 (100)	6 (100)	16 (100)
1 oder mehr HAC	0	0	0
<b>HAC während der Sicherheitsextension</b>			
Rate an HAC je Kind und Tag <sup>1)</sup>	0,005	0	0,003
<i>Kinder mit HAC, n (%)</i>			
Keine HAC	5 (50,0)	6 (100)	11 (68,8)
1 HAC	3 (30,0)	0	3 (18,8)
2 HAC	2 (20,0)	0	2 (12,5)
3 oder mehr HAC	0	0	0

<sup>1)</sup> Berechnet für die ersten 6 Monate der Sicherheitsextensionsphase als Summe der (Anzahl der HAC) / Summe der (Anzahl an Tagen während der ersten 6 Monate, beginnend mit Tag 8, oder Anzahl der Tage unter GPB, je nachdem, was kleiner war) über alle Kinder in der entsprechenden Gruppe.

Abkürzungen: GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise.

## 2.6.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## 2.6.5 Sicherheit

Die mediane Exposition mit der Studienmedikation beträgt 9,97 Monate.

Es ist zu beachten, dass "Hyperammonämien" als UE gewertet wurden und ebenfalls separat erfasst wurden (s. Endpunkt "Hyperammonämische Krisen").

Tabelle 13: Zusammenfassung der UE in der Studie HPN-100-009

Kinder mit mindestens einem ...	< 1 Monat (N = 10) <i>n (%)</i>	1 bis < 2 Monate (N = 6) <i>n (%)</i>	Gesamt (N = 16) <i>n (%)</i>
UE	10 (100)	6 (100)	16 (100)
UE des Schweregrades $\geq 3$	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
SUE	7 (70,0)	4 (66,7)	11 (68,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (16,7)	1 (6,3)

Abkürzungen: (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## Unerwünschte Ereignisse

Alle Kinder erlitten während der Studie mindestens ein UE. Eine Auflistung über UE, die bei mindestens 10 % der Sicherheitspopulation aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 14. Bei einem Kind (6,3 %) wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE (Schweregrad 1) abgebrochen. Dieses Kind (Alter bei Einschluss: 41 Tage) wies ab Tag 17 der Studie erhöhte Leberenzymwerte auf. An Tag 100 wurde die Behandlung mit GPB abgebrochen und an Tag 220 wurde das Kind aus der Studie ausgeschlossen.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in den Bereichen "Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes", "Infektionen und parasitäre Erkrankungen", "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" sowie "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" auf.

Die häufigsten aufgetretenen UE bezogen auf Preferred Terms waren "Hyperammonämie", "Erbrechen", "Gastroösophageale Refluxerkrankung", "Windeldermatitis", "Diarrhö" sowie "Infektion der oberen Atemwege".

Tabelle 14: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009 (Sicherheitspopulation)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>&lt; 1 Monat</b> <b>(N = 10)</b>  <i>n (%)</i>	<b>1 bis</b> <b>&lt; 2 Monate</b> <b>(N = 6)</b>  <i>n (%)</i>	<b>Gesamt</b> <b>(N = 16)</b>  <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Anämie	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Neutropenie	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Thrombozytopenie	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Thrombozytose	2 (20,0)	0	2 (12,5)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
Plagiozephalie	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	8 (80,0)	6 (100)	14 (87,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Erbrechen	2 (20,0)	4 (66,7)	6 (37,5)
Diarrhö	2 (20,0)	3 (50,0)	5 (31,3)
Flatulenz	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Zahnen	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Obstipation	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
Fieber	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>&lt; 1 Monat</b> <b>(N = 10)</b> <i>n (%)</i>	<b>1 bis</b> <b>&lt; 2 Monate</b> <b>(N = 6)</b> <i>n (%)</i>	<b>Gesamt</b> <b>(N = 16)</b> <i>n (%)</i>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	8 (80,0)	5 (83,3)	13 (81,3)
Infektion der oberen Atemwege	4 (40,0)	1 (16,7)	5 (31,3)
Nasopharyngitis	1 (10,0)	3 (50,0)	4 (25,0)
Ohreninfektion	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Harnwegsinfektion	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (18,8)
Orale Candidose	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Untersuchungen</b>	5 (50,0)	2 (33,3)	7 (43,8)
Leberenzym erhöht	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	7 (70,0)	3 (50,0)	10 (62,5)
Hyperammonämie	5 (50,0)	1 (16,7)	6 (37,5)
Dehydratation	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Metabolische Azidose	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Lethargie	0	2 (33,3)	2 (12,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (40,0)	3 (50,0)	7 (43,8)
Husten	2 (20,0)	2 (33,3)	4 (25,0)
Nasenverstopfung	2 (20,0)	0	2 (12,5)
Schmerzen im Oropharynx	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (12,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	5 (50,0)	4 (66,7)	9 (56,3)
Windeldermatitis	2 (20,0)	4 (66,7)	6 (37,5)
Ausschlag	3 (30,0)	2 (33,3)	5 (31,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades 3 oder höher

Sechs Kinder (37,5 %) erlitten während der Studie mindestens ein UE des Schweregrades 3. Kein Kind erlitt ein UE der Schweregrade 4 oder 5. Eine Auflistung über UE mit Schweregrad  $\geq 3$ , die bei mindestens 5 % der Sicherheitspopulation aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 15.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" auf.

Das am häufigsten aufgetretene UE bezogen auf Preferred Terms war "Hyperammonämie". Kein anderes UE ist in diesem Schweregrad bei mehr als einem Kind aufgetreten.

Tabelle 15: UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz  $\geq 5$  % in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	< 1 Monat (N = 10) n (%)	1 bis < 2 Monate (N = 6) n (%)	Gesamt (N = 16) n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Anämie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	2 (20,0)	1 (16,7)	3 (18,8)
Bakteriämie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Gerätbezogene Infektion	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Medizinproduktbezogene lokale Infektion	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Bakterielle Meningitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Tracheitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Virale Infektion	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<b>Untersuchungen</b>	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Erniedrigtes Gewicht	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	3 (30,0)	0	3 (18,8)
Hyperammonämie	3 (30,0)	0	3 (18,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Lethargie	0	1 (16,7)	1 (6,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Elf Kinder (68,8 %) erlitten während der Studie mindestens ein SUE. Eine Auflistung über SUE, die bei mindestens 5 % der Sicherheitspopulation aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 16.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" auf.

Die häufigsten aufgetretenen UE bezogen auf Preferred Terms waren "Hyperammonämie" und "Erbrechen". Kein anderes SUE ist bei mehr als einem Kind aufgetreten.

Tabelle 16: SUE mit Inzidenz  $\geq$  5 % in der Gesamtpopulation der Studie HPN-100-009

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>&lt; 1 Monat</b> <b>(N = 10)</b>  <i>n (%)</i>	<b>1 bis</b> <b>&lt; 2 Monate</b> <b>(N = 6)</b>  <i>n (%)</i>	<b>Gesamt</b> <b>(N = 16)</b>  <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Neutropenie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	0	2 (33,3)	2 (12,5)
Erbrechen	0	2 (33,3)	2 (12,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	4 (40,0)	4 (66,7)	8 (50,0)
Bakteriämie	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Zellulitis	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Infektiöser Krupp	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Gerätbezogene Infektion	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Medizinproduktbezogene lokale Infektion	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Bakterielle Meningitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Tracheitis	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Infektion der oberen Atemwege	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Harnwegsinfekt	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Virale Infektion	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	6 (60,0)	0	6 (37,5)
Hyperammonämie	5 (50,0)	0	5 (31,3)
Dehydratation	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Fütterungsstörung	1 (10,0)	0	1 (6,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	1 (16,7)	1 (6,3)
Lethargie	0	1 (16,7)	1 (6,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	1 (10,0)	0	1 (6,3)
Atelektase	1 (10,0)	0	1 (6,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glycerolphenylbutyrat**

Glycerolphenylbutyrat wird "angewendet als Zusatztherapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (urea cycle disorders, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können" [6]. GPB "muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden" [6].

Die vorliegende Nutzenbewertung adressiert ausschließlich Kinder mit einem Alter von < 2 Monaten, die von der Anwendungsgebietserweiterung umfasst sind. Eine Bewertung des Zusatznutzens für Kinder ≥ 2 Monate und Erwachsene wurde bereits durchgeführt [4,5].

Alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Kinder waren bei Einschluss in die Studie jünger als 2 Monate. Je nach genauem Alter bei Einschluss waren die Kinder allerdings spätestens zur Visite nach 2 Monaten älter als 2 Monate und somit nicht mehr von der Anwendungsgebietserweiterung umfasst. Da GPB dauerhaft verabreicht wird und keine langen Halbwertszeiten aufweist, ist unklar, inwieweit Effekte, die ab der Visite zu Monat 2 gemessen wurden, auf die Verabreichung von GPB während der ersten zwei Lebensmonate zurückzuführen sind.

In die Sicherheitspopulation der Studie HPN-100-009 wurden 8 Kinder mit OTC-Mangel, 7 Kinder mit ASS-Mangel und ein Kind mit ASL-Mangel eingeschlossen. Es wurden keine Kinder mit CPS, ARG oder HHH eingeschlossen. Des Weiteren wurden Kinder, die eine Lebertransplantation erhalten haben, nicht in die Studie eingeschlossen bzw. von der Studie ausgeschlossen, falls sie während des Zeitraums der Studie eine Lebertransplantation erhalten haben.

Die Dosierung in der Studie HPN-100-009 stimmt mit der Fachinformation überein.

#### **3.2 Design und Methodik der Studie**

Es handelt sich bei Studie HPN-100-009 um eine offene, multizentrische Studie ohne Kontrollarm, in der die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von GPB bei Kindern mit einem Alter von bis zu zwei Jahren untersucht wurde. Es gibt einen separaten Studienbericht für Kinder, die bei Einschluss in die Studie jünger als 2 Monate waren. Nur diese Kinder wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Studie besteht aus einer Screeningphase (innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie), einer Umstellungsphase (an den Tagen 1 bis 7), während der die Kinder auf die Behandlung mit GPB umgestellt wurden, und einer anschließenden Sicherheitsextensionsphase (bis zu 2 Jahre), während der die Sicherheit von GPB erfasst wurde. Kinder, die beim Einschluss in die Studie jünger als 2 Monate waren, verbleiben bis Vollendung des zweiten Lebensjahres in der Studie. Alle in die Studie eingeschlossenen Kinder erhalten für mindestens sechs Monate GPB.

Die Anfangsdosis unterschied sich je nach Zustand des Kindes bei Einschluss in die Studie: Neu diagnostizierte Kinder mit einer HAC; neu diagnostizierte Kinder ohne HAC; Kinder, die stabil auf NaPBA eingestellt sind; Kinder, die stabil auf NaBz eingestellt sind.

Es wurden insgesamt 17 Kinder mit einem Alter von < 2 Monaten in die Studie eingeschlossen. Für ein Kind wurde vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation das Einverständnis zurückgezogen. Dieses Kind zählte nicht zur Sicherheitspopulation und wurde für keinen Endpunkt berücksichtigt. Den Angaben im Studienprotokoll entsprechend gab es in dieser Studie keine ITT-Population. Zehn der 16 Kinder der Sicherheitspopulation waren bei Einschluss in die Studie jünger als 1 Monat, 6 Kinder waren bei Einschluss älter als 1 Monat und jünger als 2 Monate. Sechs der 16 Kinder der Sicherheitspopulation haben die Studie vorzeitig abgebrochen. Vier dieser Kinder erhielten eine Lebertransplantation, für ein Kind wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und ein Kind hat die Studie aufgrund von UE abgebrochen.

Während der Umstellungsphase (Tag 1 bis 7) wurden Visiten an den Tagen 1, 2, 3, 4 und 7 durchgeführt. Während der Sicherheitsextensionsphase der Studie wurden Visiten im ersten halben Jahr monatlich und anschließend alle drei Monate durchgeführt. Die 10 Kinder, die bei Einschluss in die Studie jünger als 1 Monat waren, waren bis mindestens zur Visite nach einem Monat jünger als 2 Monate und somit von der Anwendungsgebietserweiterung umfasst. Die anderen 6 Kinder waren bereits zum Zeitpunkt der Visite nach einem Monat älter als 2 Monate und sind somit nicht von der Anwendungsgebietserweiterung umfasst.

15 der insgesamt 17 in die Studie eingeschlossenen Kinder wiesen eine oder mehrere Protokollverletzungen auf. Die häufigsten Gründe dafür waren einzelne nicht durchgeführte Studienprozeduren bzw. -untersuchungen (z. B. fehlende Messung der Temperatur, der Größe, des Gewichts, des Blutdrucks; fehlende Proben zur Untersuchung der Pharmakokinetik). Kein Kind wurde aus der Studie wegen einer Protokollverletzung ausgeschlossen.

Bei 15 Kindern (93,8 %) der Sicherheitspopulation wurde die UCD während der ersten 30 Lebens-tage diagnostiziert. Eine genauere Aufschlüsselung darüber, an welchen Tagen die Diagnosen erfolgten, wurde nicht identifiziert. Die Kinder unterschieden sich bezüglich ihres Zustands bei Einschluss in die Studie. Drei Kinder wurden mit Vorliegen einer HAC in die Studie eingeschlossen, bei 3 Kindern wurde eine UCD vor Einschluss in die Studie neu diagnostiziert (ohne HAC) und 10 Kinder waren bei Einschluss in die Studie stabil auf NaPBA eingestellt. Insgesamt erlitten 7 Kinder vor Eintritt in die Studie mindestens eine HAC. Eines dieser Kinder erlitt 2 HAC vor Eintritt in die Studie.

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, kann nicht differenziert werden, welche Veränderungen während des Studienzeitraums auf die Verabreichung der Studienmedikation zurückzuführen sind und welche Veränderungen auf die individuell festgelegte und während der Studie einzuhaltende Proteineinnahme und Ernährungsweise zurückzuführen sind.

Da es sich bei Studie HPN-100-009 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3.3 Wirksamkeit

Die Ergebnisse der Endpunkte "Todesfälle" und "Hyperammonämische Krisen" werden in der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzes herangezogen. Die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts "Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak" werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, sie werden in der Nutzenbewertung allerdings aufgrund der unklaren Operationalisierung und der stark eingeschränkten Validität des Endpunkts nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

#### Todesfälle

Im Verlauf der Studie wurden keine Todesfälle festgestellt. Es ist allerdings zu beachten, dass sechs Kinder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind und dass davon auszugehen ist, dass der Vitalstatus für diese Kinder anschließend nicht mehr erfasst wurde. Davon umfasst sind vier Kinder, die aufgrund einer Lebertransplantation aus der Studie ausgeschieden wurden.

#### Hyperammonämische Krisen

HAC werden als klinische Ereignisse mit Patientenrelevanz eingeschätzt. Für diesen Endpunkt liegen allerdings Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und Einschränkungen hinsichtlich der Validität vor. Die Unsicherheiten der Operationalisierung beziehen sich hauptsächlich auf nicht identifizierte Definitionen zum Schwellenwert des Ammoniakspiegels und zur Häufigkeitsangabe ("frequent") des Auftretens von Anzeichen und Symptomen einer Hyperammonämie. Hinsichtlich der Validität ist anzumerken, dass aus den Studienunterlagen keine standardisierten Vorgaben zur Bestimmung des Ammoniakspiegels zu erkennen sind, die ein einheitliches Vorgehen hinsichtlich der den Ammoniakwert beeinflussenden Faktoren garantieren (u. a. zeitlicher Abstand zwischen letzter Nahrungsaufnahme und Messung des Ammoniakspiegels; Körperhaltung in der Zeit vor der Messung; starke Beanspruchung der respiratorischen Muskulatur; Vorliegen sonstiger beeinflussender Erkrankungen; Zeitabstand zwischen Blutabnahme und Analyse der Blutprobe). Des Weiteren ist für mehrere der genannten Anzeichen und Symptome fraglich, ob diese bei Kindern < 2 Monaten valide erfasst werden können (u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit).

Während der Studie sind bei 5 Kindern insgesamt 7 HAC aufgetreten. Drei Kinder erlitten jeweils eine HAC, zwei Kinder erlitten jeweils zwei HAC. Alle HAC sind während der Sicherheitsextension aufgetreten, während der Umstellungsphase erlitt kein Kind eine HAC. Die Rate an HAC je Kind und Tag von 0,003 bedeutet, dass je Kind im Durchschnitt ca. alle 333 Tage eine HAC aufgetreten ist. Bei einem Kind wurden Symptome, die auf eine HAC hindeuten, während der ersten zwei Lebensmonate festgestellt. Für drei weitere Kinder ist unklar, ob die Symptome vor Abschluss der ersten zwei Lebensmonate aufgetreten sind, und bei einem Kind wurden die Symptome erst festgestellt als das Kind bereits älter als 2 Monate war. Aus den Studienunterlagen kann die Zeitperiode, während der klinische Symptome aufgetreten sind, somit nur fünfmal nachvollzogen werden. Insofern ist unklar, während welcher Zeitperioden die beiden weiteren HAC aufgetreten sind.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich. Zusätzlich ist unklar, bei wie vielen Kindern hyperammonämische Krisen während der ersten zwei Lebensmonate aufgetreten sind.

### 3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### 3.5 Sicherheit

Nicht-schwerwiegende UE wurden von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Studienvisite, die im Anschluss an die Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte, erfasst. Für SUE erfolgte die Erfassung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse wurden durch Befragung der/des Betreuenden mittels unspezifischer Fragen (z. B. „Wie hat sich Ihr Kind seit der letzten Studienvisite gefühlt?“) erfasst. Es ist fraglich, ob das Auftreten von UE, die nicht über Laborparameter gemessen werden, bei Kindern < 2 Monaten durch Befragen der Betreuenden valide erfasst werden kann.

Alle Kinder der Sicherheitspopulation erlitten während der Studie mindestens ein UE. Sechs Kinder (37,5 %) erlitten mindestens ein schweres UE (Schweregrad 3) und 11 Kinder (68,8 %) erlitten mindestens ein SUE. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 oder 5 sind nicht aufgetreten. Bei einem Kind führten erhöhte Leberenzymwerte, die als UE des Schweregrads 1 gewertet wurden, zum Abbruch der Studienmedikation und auch zum Ausschluss aus der Studie.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten schwere UE und SUE am häufigsten in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" auf. Das am häufigsten aufgetretene schwere UE bzw. SUE bezogen auf Preferred Terms waren "Hyperammonämien". Diese Ereignisse wurden auch separat erfasst und werden in dieser Nutzenbewertung im Rahmen des Endpunkts "Hyperammonämische Krise" in der Endpunktkategorie "Morbidity" dargestellt. Bei sechs Kindern wurden "Hyperammonämien" festgestellt und bei fünf Kindern wurden "Hyperammonämische Krisen" festgestellt. Eine Hyperammonämie, die bei einem Kind mit einem Alter bei Einschluss zwischen 1 und 2 Monaten auftrat und als nicht-schwerwiegendes UE gewertet wurde, wurde nicht als HAC gewertet. Es ist unklar, aus welchem Grund dieses UE nicht als HAC gewertet wurde. Ebenso ist unklar, inwieweit sich die Operationalisierung von "Hyperammonämien", die als UE gewertet wurden, von der Operationalisierung von "Hyperammonämischen Krisen" unterscheidet. Zudem ist unklar, bei wie vielen Kindern welche UE vor Abschluss der ersten zwei Lebensmonate aufgetreten sind.

Laut EPAR (European Public Assessment Report) scheint GPB von Kindern mit einem Alter von bis zu zwei Monaten ähnlich gut vertragen zu werden wie von Kinder mit einem Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren, für die bereits eine Zulassung für GPB vorliegt [3].

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht möglich. Es ist unklar, bei wie vielen Kindern welche UE vor Abschluss der ersten zwei Lebensmonate aufgetreten sind. Laut EPAR entspricht das Sicherheitsprofil von GPB bei Kindern mit einem Alter < 2 Monate grundsätzlich dem bekannten Sicherheitsprofil von GPB für das bereits zuvor zugelassene Anwendungsgebiet [3].

#### **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung mit der Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen verfügt.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Glycerolphenylbutyrat ist zugelassen als "Zusatztherapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (urea cycle disorder, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homo-citrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können" [6]. Die Nutzenbewertung der Anwendungsgebietserweiterung von GPB für Kinder mit einem Alter < 2 Monaten basiert auf der Studie HPN-100-009. Es handelt sich dabei um eine offene, multizentrische Studie ohne Kontrollarm, in der die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von GPB bei Kindern mit einem Alter von bis zu zwei Jahren untersucht wurde. Die Studie besteht aus einer Screeningphase (innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie), einer Umstellungsphase (an den Tagen 1 bis 7) und einer anschließenden Sicherheitsextensionsphase (bis zu 2 Jahre).

Da es sich bei Studie HPN-100-009 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie HPN-100-009 werden in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HPN-100-009

Endpunkt	GPB		
	< 1 Monat (N = 10)	1 bis < 2 Monate (N = 6)	Gesamt (N = 16) <sup>1)</sup>
<b>Mortalität</b>			
<u>Todesfälle</u>	Keine Ereignisse festgestellt		
<b>Morbidität</b>			
<u>Hyperammonämische Krisen</u>			
<i>HAC während der Umstellung (Tage 1 bis 7)</i>			
Kinder mit HAC, n (%)			
Keine HAC	10 (100)	6 (100)	16 (100)
1 oder mehr HAC	0	0	0
<i>HAC während der Sicherheitsextension</i>			
Anzahl Kinder mit HAC, n (%)			
Keine HAC	5 (50,0)	6 (100)	11 (68,8)
1 HAC	3 (30,0)	0	3 (18,8)
2 HAC	2 (20,0)	0	2 (12,5)
3 oder mehr HAC	0	0	0
Rate an HAC je Kind und Tag <sup>2)</sup>	0,005	0	0,003
<b>Sicherheit</b>			
<u>UE des Grades ≥ 3</u>	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (37,5)
<u>SUE</u>	7 (70,0)	4 (66,7)	11 (68,8)
<u>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</u>	0	1 (16,7)	1 (6,3)

<sup>1)</sup> In die Studie wurden 17 Kinder im für die Nutzenbewertung relevantem Alter eingeschlossen. Es gingen allerdings entsprechend den Angaben im Studienprotokoll und SAP nur Kinder in die Analyse ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für ein Kind wurde vor Erhalt der ersten Dosis die Einverständniserklärung zurückgezogen.

<sup>2)</sup> Berechnet für die ersten 6 Monate der Sicherheitsextensionsphase als Summe der (Anzahl der HAC) / Summe der (Anzahl an Tagen während der ersten 6 Monate, beginnend mit Tag 8, oder Anzahl der Tage unter GPB, je nachdem, was kleiner war) über alle Kinder in der entsprechenden Gruppe.

Abkürzungen: GPB: Glycerolphenylbutyrat; HAC: Hyperammonämische Krise; SAP: statistischer Analyseplan; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Bachmann C.** Preatalytical effects on biochemical results for medical decisions in urea cycle defects. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2014;4(1):17-22.
2. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen: Revision UCD Guideline [online]. AWMF-Leitlinien-Registernummer 027-006. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 26.03.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-006l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf).
3. **European Medicines Agency (EMA).** Ravicti (International non-proprietary name: glycerol phenylbutyrate): European public assessment report EMA/CHMP/831384/2018 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 15.11.2018. [Zugriff: 26.03.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ravicti-h-c-3822-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ravicti-h-c-3822-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat vom 16. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 26.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Glycerolphenylbutyrat\\_D-303\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-303_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glycerolphenylbutyrat vom 16. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 26.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5184/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Glycerolphenylbutyrat\\_D-303\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5184/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerolphenylbutyrat_D-303_TrG.pdf).
6. **Horizon Pharma Ireland.** Ravicti 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen [online]. 12.2018. Berlin. [Zugriff: 26.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. **Horizon Therapeutics.** 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): HPN-100-009; clinical study report; final cumulative data for the birth to <2 months age cohort [unveröffentlicht]. 2017.
8. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Glycerolphenylbutyrat (RAVICTI) [unveröffentlicht]. 15.01.2019.