

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
12 juli 2011

Uw kenmerk  
Farma-3072889

Datum  
6 februari 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012008303

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 12/04: natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 juli 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/04 dat als bijlage is toegevoegd.

Natriumfenylbutyraat biedt een alternatieve route voor uitscheiding van stikstofafval bij patiënten met een chronische ureumcyclusstoornis. Het is geregistreerd voor chronische ureumcyclusstoornissen veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase (CFS), ornithinetranscarbamyrase (OTC) of argininosuccinaatsynthetase (ASS). Het is beschikbaar als tablet 500 mg en granulaat 940 mg/g

Bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen heeft toevoeging van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) aan de behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen een therapeutische meerwaarde.

Natriumfenylbutyraat kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Eventuele opname van natriumfenylbutyraat in het GVS gaat gepaard met meerkosten die geraamd worden op €435.000 per jaar. Hierbij valt op te merken dat patiënten die voor behandeling met natriumfenylbutyraat in aanmerking komen, hier in de praktijk al mee behandeld worden.

Het is daarmee mogelijk dat deze kosten in de praktijk al worden gemaakt. Voor het uitvoeren van farmaco-economisch onderzoek is vrijstelling verleend, gezien het beperkte kostenbeslag en aangezien natriumfenylbutyraat een geneesmiddel is voor een weesindicatie.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

*Rapport*

**CFH-rapport 12/04  
natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)**

Vastgesteld in de vergadering van 28 november 2011

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

2011103207

***Afdeling***

ZorgAdvies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

|   |  |
|---|--|
|   | Samenvatting   |
| 1 | 1. Inleiding   |
| 1 | 2. Nieuwe chemische verbinding                         |
| 1 | 2.a. natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)                  |
| 1 | 2.a.1. Voorstel fabrikant                              |
| 1 | 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS                   |
| 1 | 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid |
| 1 | 2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid            |
| 2 | 2.a.5. Conclusie plaats in het GVS                     |
| 2 | 2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling                |
| 3 | 2.a.7. Conclusie therapeutische waarde                 |
| 3 | 2.b. Beoordeling doelmatigheid                         |
| 3 | 2.c. Kostenconsequentieraming                          |
| 3 | 2.d. Literatuur  |
| 4 | 3. Conclusie   |

### ***Bijlage(n)***

1. Farmacotherapeutisch rapport
2. Kostenconsequentieraming

## 1. Inleiding

In de brief van 12 juli 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### *Samenstelling*

### *Geregistreerde indicatie*

### **2.a. natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)**

500 mg natriumfenylbutyraat tabletten of 940 mg natriumfenylbutyraat per mg granulaat.

Chronische ureumcyclusstoornissen veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase (CFS), ornithinetranscarbamylase (OTC) of argininosuccinaatsynthetase (ASS).

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt dat natriumfenylbutyraat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ondersteunende behandeling alleen en ten opzichte van (en in combinatie met) het ongeregistreerde natriumbenzoaat heeft. De fabrikant stelt daarmee voor om natriumfenylbutyraat op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering te plaatsen.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

In het GVS zijn geen geneesmiddelen opgenomen voor de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen. Beoordeling van onderstaande criteria voor onderlinge vervangbaarheid is daarmee niet aan de orde.

### *Gelijksoortig indicatiegebied*

NVT

### *Gelijke toedieningsweg*

NVT

### *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

NVT

### *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

NVT

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Natriumfenylbutyraat is niet onderling vervangbaar met een reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel.

#### *2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Op grond van bovenstaande kan natriumfenylbutyraat niet geplaatst worden op bijlage 1A. Bekeken moet worden of natriumfenylbutyraat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Hiertoe dient de therapeutische waarde van het middel te worden bepaald.

#### *2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling*

Voor de onderbouwing van de therapeutische waardebeoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van natriumfenylbutyraat

**Gunstige effecten.** Op basis van beperkt beschikbare niet-vergelijkende studies en historische data, doet toevoeging van behandeling met alternatieve stikstofuitscheiding, waaronder natriumfenylbutyraat, aan ondersteunende behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen het aantal hyperammoniemische episodes dalen. Deze toevoeging deed de overleving bij patiënten waarbij de symptomen al in de neonatale periode optreden, toenemen van 25-50% tot ca. 80-90%, terwijl deze ziekte zonder behandeling eerder bijna altijd fataal was binnen het eerste levensjaar. De klinische gegevens geven aanwijzingen dat vroege diagnose en directe start van de therapie belangrijk zijn om de ontwikkeling van neurologische schade te beperken door episodes van hyperammoniemische encefalopathie tegen te gaan. Omkering van reeds ontstane neurologische schade is onwaarschijnlijk. Cognitieve prestaties zijn bij de meeste patiënten hierdoor laag, maar lijken tijdens behandeling relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.

**Ongunstige effecten.** Er zijn weinig gegevens over de lange termijn veiligheid van behandeling met natriumfenylbutyraat. Gezien het ontbreken van studies van vergelijkende opzet blijft onduidelijk welke bijwerkingen gerelateerd zijn aan de behandeling of aan de aandoening zelf. Op basis van beperkte gegevens kan geconcludeerd worden dat het middel over het algemeen goed verdragen wordt. 3-7% van de patiënten staakt de behandeling vanwege bijwerkingen. Deze hebben vooral betrekking op het voortplantingsstelsel en maag-darmstelsel.

**Ervaring.** Op basis van het aantal jaren dat natriumfenylbutyraat op de markt verkrijgbaar is, is de ervaring ruim te noemen. Op basis van het aantal voorschriften per patiëntjaren is de ervaring echter beperkt te noemen, aangezien het hier om een zeer zeldzame indicatie gaat.

**Toepasbaarheid.** Natriumfenylbutyraat kan toegepast worden bij kinderen en volwassenen. Gezien de hoge natriumbelasting en kaliumverlies via de urine is voorzichtigheid geboden bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie, lever- of nierinsufficiëntie. Toepassing bij zwangerschap en

borstvoeding is gecontraïndiceerd. Behandeling met natriumfenylbutyraat tabletten en granulaat wordt afgeraden tijdens hyperammoniëemische episodes.

**Gebruiksgemak.** Natriumfenylbutyraat dient in meerdere doses verdeeld over de dag oraal in te worden genomen.

***Therapeutische  
meerwaarde***

***2.a.7. Conclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen heeft toevoeging van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) aan de behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen een therapeutische meerwaarde.

***Vrijstelling  
farmaco-  
economisch  
onderzoek***

***2.b. Beoordeling doelmatigheid***

Voor het uitvoeren van farmaco-economisch onderzoek is vrijstelling verleend, gezien het beperkte kostenbeslag en aangezien natriumfenylbutyraat een geneesmiddel is voor een weesindicatie.

***2.c. Kostenconsequentieraming***

Opname van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €435.000 per jaar. Hierbij valt op te merken dat patiënten die voor behandeling met natriumfenylbutyraat in aanmerking komen, hier in de praktijk al mee behandeld worden. Het is daarmee mogelijk dat deze kosten in de praktijk al worden gemaakt

***2.d. Literatuur***

Farmacotherapeutisch rapport natriumfenylbutyraat  
Kostenconsequentieraming natriumfenylbutyraat

### 3. Conclusie

Natriumfenylbutyraat is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen en kan daarmee niet worden geplaatst op bijlage 1A. Toevoeging van natriumfenylbutyraat aan eiwitarm dieet en aminozuursuppletie heeft een therapeutische meerwaarde. Opname op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met geraamde meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 435.000 per jaar. Alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met natriumfenylbutyraat worden hier in de praktijk al mee behandeld. Mogelijk worden deze (meer)kosten in de praktijk al gemaakt.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff



## Farmacotherapeutisch rapport natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) bij de indicatie 'chronische ureumcyclusstoornissen'

**Geneesmiddel** natriumfenylbutyraat tabletten 500mg of 940 mg natriumfenylbutyraat per mg granulaat.

**Geregistreerde indicatie.** "chronische ureumcyclusstoornissen veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase (CFS), ornithinetranscarbamylase (OTC) of argininosuccinaatsynthetase (ASS)".

**Dosering.** Kinderen tot 20 kg lichaamsgewicht: 450-600 mg/kg/dag, kinderen en volwassenen > 20 kg lichaamsgewicht: 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/dag.

**Werkingsmechanisme.** Conjugatie van het metaboliet fenylacetaat aan glutamine tot fenylacetyl glutamine. Dit complex is op molair vlak vergelijkbaar met ureum en bevat twee stikstofatomen. Door uitscheiding via de nieren biedt het een alternatieve route voor uitscheiding van stikstofafval bij patiënten met een chronische ureumcyclusstoornis.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Op basis van beperkt beschikbare niet-vergelijkende studies en historische data, doet toevoeging van behandeling met alternatieve stikstofuitscheiding, waaronder natriumfenylbutyraat, aan ondersteunende behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen het aantal hyperammoniëmische episodes dalen. Deze toevoeging deed de overleving bij patiënten waarbij de symptomen al in de neonatale periode optreden, toenemen van 25-50% tot ca. 80-90%, terwijl deze ziekte zonder behandeling eerder bijna altijd fataal was binnen het eerste levensjaar. De klinische gegevens geven aanwijzingen dat vroege diagnose en directe start van de therapie belangrijk zijn om de ontwikkeling van neurologische schade te beperken door episodes van hyperammoniëmische encefalopathie tegen te gaan. Omkering van reeds ontstane neurologische schade is onwaarschijnlijk. Cognitieve prestaties zijn bij de meeste patiënten hierdoor laag, maar lijken tijdens behandeling relatief stabiel te blijven, Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.

**Ongunstige effecten.** Er zijn weinig gegevens over de lange termijn veiligheid van behandeling met natriumfenylbutyraat. Gezien het ontbreken van studies van vergelijkende opzet blijft onduidelijk welke bijwerkingen gerelateerd zijn aan de behandeling of aan de aandoening zelf. Op basis van beperkte gegevens kan geconcludeerd worden dat het middel over het algemeen goed verdragen wordt. 3-7% van de patiënten staakt de behandeling vanwege bijwerkingen. Deze hebben vooral betrekking op het voortplantingsstelsel en maag-darmstelsel.

**Ervaring.** Op basis van het aantal jaren dat natriumfenylbutyraat op de markt verkrijgbaar is, is de ervaring ruim te noemen. Op basis van het aantal voorschriften per patiëntjaren is de ervaring echter beperkt te noemen, aangezien het hier om een zeer zeldzame indicatie gaat.

**Toepasbaarheid.** Natriumfenylbutyraat kan toegepast worden bij kinderen en volwassenen. Gezien de hoge natriumbelasting en kaliumverlies via de urine is voorzichtigheid geboden bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie, lever- of nierinsufficiëntie. Toepassing bij

zwangerschap en borstvoeding is gecontraïndiceerd. Behandeling met natriumfenylbutyraat tabletten en granulaat wordt afgeraden tijdens hyperammoniëmiscie episodes.

**Gebruiksgemak.**

Natriumfenylbutyraat dient in meerdere doses verdeeld over de dag oraal in te worden genomen.

**Opmerkingen.** Chronische ureumcyclusstoornissen zijn zeer zeldzame aandoeningen. Het gaat hier om de behandeling van een weesindicatie. Natriumfenylbutyraat wordt bij deze behandeling al bijna 20 jaar toegepast en wordt tot op heden uit coulance door de zorgverzekeraars vergoed.

**Eindconclusie.** Bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen heeft toevoeging van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) aan de behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen een therapeutische meerwaarde.

# 1. Aandoening

## Ontstaanswijze ureumcyclusstoornissen

Bij de afbraak van aminozuren komen ammoniumionen vrij. Deze ammoniumionen zijn voornamelijk toxisch voor het centrale zenuwstelsel. Detoxificatie vindt plaats door verwijdering van stikstofafval uit het lichaam via de productie van ureum. Dit gebeurt via een aantal enzymatische processen in de ureumcyclus. Via de nieren wordt vervolgens het stikstofhoudende ureum uitgescheiden. Per molecuul ureum worden daarmee 2 stikstofatomen uitgescheiden <sup>1,2</sup>.

De ureumcyclus vindt voornamelijk plaats in de lever. Er zijn hierbij 6 enzymen betrokken. Van al deze enzymen zijn defecten bekend. Deficiëntie of een compleet defect in één van deze enzymen resulteert in onvolledige ureumproductie en daarmee uiteindelijk ophoping van ammoniumionen in het bloed. Deels kan dit worden ondervangen door glutaminevorming. Glutamine kan buiten de ureumcyclus om worden uitgescheiden. Pas als deze productie verzadigd raakt, zal hyperammoniëmie ontstaan <sup>1,2</sup>.

Onder invloed van (hoge) ammoniumconcentratie wordt vervolgens de biosynthese van glutamine in astrocyten gestimuleerd. Ophoping van glutamine in astrocyten kan leiden tot oedeem, verhoogde intracranieële druk en uiteindelijk tot hersenbeschadiging <sup>1</sup>.

Deficiënties in enzymen betrokken in ureumcyclus zijn doorgaans aangeboren. Er kan sprake zijn van een spontane mutatie of een autosomaal recessief erfelijke aandoening. Alleen deficiënties in het enzym ornithinetranscarbamylyase (OTC) zijn X-chromosomaal overerfelijk <sup>1,2</sup>.

Ureumcyclusstoornissen kunnen worden veroorzaakt door complete of partiële deficiënties. Hierbij kan de ziekte zich vroeg of pas op latere leeftijd openbaren. Een late manifestatie wordt doorgaans veroorzaakt door een partiële deficiëntie <sup>1,2</sup>.

### Prevalentie/incidentie.

Ureumcyclusstoornissen zijn zeer zeldzaam. Cijfers over incidentie lopen uiteen van 1:8000<sup>1,3</sup> tot 1:30.000-40.000 geboortes <sup>2</sup>. In tabel 1 is een overzicht weergegeven van geschatte incidenties van de verschillende enzymdeficiënties. Deficiënties in OTC zijn de meest voorkomende en deficiënties in NAGS zijn het meest zeldzaam <sup>1</sup>.

In Nederland waren in 2006 40 patiënten geregistreerd met ureumcyclusstoornissen. Op basis van geboortecijfers zou verwacht kunnen worden dat dit aantal hoger is <sup>4</sup>.

**Tabel 1. Incidentie deficiënties enzymen betrokken bij ureumcyclus<sup>1</sup>**

| Deficiëntie                         | Incidentie             |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ornithine transcarbamylyase (OTC)   | 1:14.000               |
| Argininosuccinaat synthetase (ASS)  | 1:57.000               |
| Carbamyfosfaat synthetase (CFS)     | 1:62.000               |
| Argininosuccinaatlyase (ALS)        | 1:70.000               |
| Arginase (ARG)                      | 1:363.000              |
| N-acetylglutamaat synthetase (NAGS) | 20 patiënten in Europa |
| Totaal                              | 1:8200                 |

Van alle patiënten met ureumcyclusstoornissen heeft 60% een late manifestatie. Geschat wordt dat 66% hiervan vrouwen zijn met OTC deficiëntie (heterozygoot) <sup>1</sup>.

### Symptomen.

Symptomen bij ureumcyclusstoornissen zijn voornamelijk het gevolg van hyperammoniëmie en zijn daarom grotendeels vergelijkbaar voor de verschillende enzymdeficiënties. Algemene symptomen als gevolg van hyperammoniëmie zijn anorexie, braken, hypotonie en bizar gedrag. Tijdens inspanning of koorts, wanneer in het lichaam veel eiwitten worden afgebroken, kunnen de symptomen erger worden.

Daarnaast werkt een hoge ammoniumconcentratie stimulerend op het ademhalingscentrum, wat resulteert in hyperventilatie en daarmee gepaard gaande respiratoire alkalose<sup>1,2</sup>.

Toxiciteit als gevolg van hyperammoniëmie uit zich met name als schade aan de hersenen (hyperammoniemische encefalopathie). Deze neurologische beschadigingen zijn niet reversibel. Bij veel patiënten worden mentale retardatie en groeiachterstand waargenomen.

Naast bovenstaande algemene symptomen zijn symptomen bij ureumcyclusstoornissen mede afhankelijk van of er sprake is van een complete of partiële enzymdeficiëntie. Bij de neonatale (vroeg) variant is er doorgaans sprake van een complete deficiëntie. Bij ongeveer 40% van de patiënten openbaart de ziekte zich vrij snel, tot 28 dagen na de geboorte, met symptomen zoals slechte eetlust, braken, lethargie, convulsies en coma. De mortaliteit is hoog en bij het merendeel van de overlevende kinderen wordt een ernstig cognitief dysfunctioneren vastgesteld <sup>2</sup>. Bij partiële enzymdefecten treden symptomen op na de eerste levensmaand, soms pas op volwassen leeftijd, en zijn tevens minder ernstig van aard. Symptomen zijn onder andere sufheid, misselijkheid en braken, hoofdpijn, verwardheid, prikkelbaarheid en lethargie. Ook de mortaliteit en mate van mentale retardatie zijn lager dan bij neonatale manifestatie <sup>1,2</sup>.

### **Ernst.**

De ernst van de aandoening is afhankelijk van het type deficiëntie (welk enzym), vroeg of late manifestatie van de ziekte, en van de restactiviteit van het deficiënte enzym. Overleving en cognitieve ontwikkeling van patiënten met ureumcyclusstoornissen zijn daarnaast afhankelijk van de ernst en het aantal hyperammoniemische episodes. De leeftijd ten tijde van de eerste hyperammoniemische episode geldt als prognostische parameter. Sterfgevallen vinden voornamelijk plaats tijdens een aanval van acute hyperammoniemische encefalopathie <sup>1,5</sup>.

De neonatale vorm is onbehandeld fataal binnen het eerste levensjaar. Met de huidige behandelprotocollen is een 5-jaars overleving haalbaar van ongeveer 80%. Patiënten met ASS deficiëntie lijken een iets gunstigere prognose te hebben met een gerapporteerde 5-jaars overleving van 90%. Bij het merendeel van de overlevende kinderen is echter ernstig cognitief dysfunctioneren vastgesteld <sup>1,2,6</sup>.

Bij patiënten bij wie de diagnose nog tijdens de zwangerschap wordt gesteld en die behandeld worden voor de eerste aanval van hyperammoniemie plaatsvindt, is de overleving 100%. Ook deze patiënten blijken een neurologische ontwikkelingsachterstand te hebben <sup>7</sup>.

Bij de late manifestatie van de ziekte zijn, zoals boven vermeld, symptomen milder dan bij de neonatale vorm. Echter, ook bij deze groep patiënten blijven cognitieve prestaties verminderd (IQ gemiddeld tot zeer laag)<sup>8</sup>.

Bij deficiënties in het enzym OTC is er tevens een verschil tussen mannen en vrouwen. De locus van het OTC gen ligt op het X-chromosoom. Vrouwen die drager zijn (heterozygoot), hebben vaak wel enkele symptomen, maar minder ernstig. Bij vrouwen is altijd één van beide X-chromosomen geïnactiveerd. De ernst van de aandoening is daarmee afhankelijk van het aantal hepatocyten waarin het X-chromosoom met het intacte gen geïnactiveerd is.

### **Behandeling.**

Het doel van behandeling bij ureumcyclusstoornissen is de verhoogde ammoniumionconcentratie zo snel mogelijk te verlagen en (nieuwe) hyperammoniemische episodes te voorkomen. Vroeg diagnose en behandeling zijn belangrijk om neurologische schade zoveel mogelijk te beperken <sup>1,2,5</sup>.

Behandeling bestaat uit een levenslang eiwitarm dieet, afgestemd op de individuele behoefte om stikstof overschot te beperken. Tevens wordt getracht de residuale ureumcyclus te activeren door suppletie van het missende substraat. Afhankelijk van het type deficiëntie bestaat dit doorgaans uit citrulline en/of arginine. Met deze maatregelen alleen werden 5 jaars overlevingscijfers behaald van 25-50% <sup>1,2</sup>.

Kern van de behandeling is, naast bovenstaande maatregelen, het uitscheiden van stikstofafval door gebruik te maken van alternatieven voor de ureumcyclus. Stikstofhoudende aminozuren waaronder glutamine, deels opgehoopt ten gevolge van hyperammoniemie, kunnen gekoppeld worden aan een vehiculum om zo via de urine uitgescheiden te kunnen worden. Dit resulteert in een verlaging van ammoniumionen in het bloed <sup>1,2,5</sup>.

Er zijn twee vehiculi die hiervoor gebruikt kunnen worden. Als eerste werd natriumbenzoaat gebruikt. Het benzoaat conjugeert met glycine tot hippuraat dat via de urine wordt uitgescheiden. Per mol natriumbenzoaat wordt 1 mol stikstof uitgescheiden.

Daarnaast wordt natriumfenylbutyraat gebruikt. Dit is een prodrug dat wordt geoxideerd tot fenylacetaat. Het fenylacetaat conjugeert met glutamine tot fenylacetylglutamine en wordt via de urine uitgescheiden. Glutamine bevat twee stikstofgroepen. Per mol natriumfenylbutyraat wordt daarmee twee mol stikstof uitgescheiden. Gebruik van fenylacetaat zelf is obsoleet geraakt wegens de afstotelijke geur.

Inzetten van alternatieve stikstofuitscheiding bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen heeft de 5-jaars overleving doen toenemen tot de eerder vermelde 80%<sup>1,2,5,6</sup>.

Er zijn geen (inter)nationale richtlijnen betreffende de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen. In de praktijk bestaat de huidige behandeling van alternatieve stikstofuitscheiding reeds sinds 1987 uit natriumfenylbutyraat tabletten of granulaat<sup>6,7,8</sup>. Volgens de fabrikant worden in Nederland alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met natriumfenylbutyraat hier al mee behandeld. Natriumbenzoaat wordt alleen nog gebruikt als alternatief als natriumfenylbutyraat niet goed verdragen wordt, of in combinatie met natriumfenylbutyraat als met de laatste alleen onvoldoende effect wordt behaald<sup>2,5</sup>.

In geval van acute hyperammoniëmiscie bestaat de behandeling uit een infuus met zowel natriumbenzoaat als natriumfenylbutyraat. Ook kan hemodialyse worden ingezet om snel het ammoniumgehalte in het bloed te verlagen<sup>1</sup>.

Daarnaast kan enzymvervanging door levertransplantatie bij een klein deel van de kinderen tot de opties behoren. Alleen kinderen met weinig hersenschade komen hiervoor in aanmerking<sup>1,2</sup>.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Natriumfenylbutyraat, eventueel in combinatie met natriumbenzoaat, geldt reeds enige jaren als standaardbehandeling bij chronische ureumcyclusstoornissen. De effectiviteit van natriumfenylbutyraat zal worden beoordeeld, eventueel in combinatie met natriumbenzoaat, ten opzichte van ondersteunende behandeling alleen. Hieronder wordt verstaan een eiwitarm dieet eventueel aangevuld met arginine en/of citrulline.

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 23 september 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: urea cycle AND phenylbutyrate, urea cycle AND treatment, urea cycle disorder AND treatment, urea cycle AND therapy.

Studies werden geïnccludeerd indien er klinische uitkomstmaten werden gerapporteerd, zoals weergegeven in hoofdstuk 3a. Studies die resultaten weergegeven van behandeling van acute hyperammoniëmiscie met intraveneuze toediening van natriumfenylbutyraat werden geëxcludeerd. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Aanvullend zijn twee door de fabrikant aangeleverde rapporten met niet gepubliceerde data bij de beoordeling betrokken. Het eerste rapport betreft klinische data van een multicenter fase III studie naar veiligheid en werkzaamheid van natriumfenylbutyraat in de Verenigde Staten<sup>10</sup>. Deze klinische studie wordt in het EPAR rapport besproken. Het tweede aangeleverde rapport betreft data afkomstig van een Europees postregistratie follow-up studie<sup>9</sup>. In dit rapport worden gebruik en resultaten in de Europese situatie beschreven.

Tabellen 2-4 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken bij de beoordeling**

| <i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>                                | <i>onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT, PP]</i> | <i>Patiënten N</i>      | <i>kenmerken</i>   | <i>interventie en controle</i>  | <i>Follow-up</i>                | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i>   | <i>Kans op bias</i>   |
|---|---|-------------------------|--|---|---------------------------------|--|---|
| Maestri 1996 <sup>8</sup>   | Case serie (prospectief), single center (C) [PP]      | 32                      | Vrouwen jonger dan 18jr met OTC, late manifestatie ≥1 HA-episode   | 3 opeenvolgende behandelingen:<br>1. benzoaat<br>2. Benzoaat + fenylacetaat of fenylbutyraat<br>3. fenylbutyraat                                    | 5 jr                            | Overleving, Cognitie (IQ scores)<br>Lichamelijke ontwikkeling (z-scores)<br>Aantal HA-episodes                       | Ja, geen vergelijkende opzet.<br><br>Selectie bias. 7 ptn lost to follow up zijn niet meegenomen.       |
| Maestri 1995 <sup>6</sup>   | Case serie (prospectief), single center (C) [PP]      | 24                      | Neonatale ASS deficiëntie. Inclusie na hyperammoniemische coma   | 3 opeenvolgende behandelingen:<br>1. benzoaat<br>2. benzoaat + fenylacetaat/-butyraat<br>3. fenylacetaat/-butyraat                                  | 15 jr                           | Overleving, Duur HA-episodes, Piekwaarde ammoniumgehalte, Aantal ziekenhuisopnames, Cognitieve ontwikkeling          | Ja, geen vergelijkende opzet.<br><br>Selectie bias – 9 therapie ontroffen ptn geëxcludeerd voor analyse |
| Maestri 1991 <sup>7</sup>   | Case serie (prospectief), single center (C) [PP]      | 32                      | Ureumcyclusstoornissen: deficiënties in CFS, ASS, ASL.<br><br>Prenatale diagnose, preventieve behandeling  | 3 opeenvolgende behandelingen:<br>1. Benzoaat + citrulline of arginine<br>2. toevoeging fenylacetaat/-butyraat<br>3. fenylacetaat/-butyraat         | 10 jr                           | Aantal ziekenhuisopnames door HA-episodes, Duur HA-episodes, Piekwaarde plasma ammonium, Cognitieve ontwikkeling     | Ja, geen vergelijkende opzet.<br><br>Alleen resultaten van ptn, die neonatale periode hadden overleefd  |
| Orphan Europe post-approval patient follow-up 2002 – ongepubliceerd <sup>9</sup>  | Case serie (D) [PP]                                   | 193<br>138<br>>12<br>FU | Ureumcyclusstoornissen: deficiënties in OTC (57%), ASS (22%), ASL, CFS, ARG<br><br>60% late manifestatie, 4 prenatale diagnose<br><br>Mediane leeftijd diagnose 10 mnd | Behandeling natriumfenylbutyraat:<br><br>136 (70%)<br>mediane dosis 245 mg/kg/dag<br><br>57 (30%) in combinatie natriumbenzoaat (179/179 mg/kg/dag) | 23 mnd<br><br>(10 mnd – 7,5 jr) | Aantal ziekenhuisopnames tgv HA-episodes, Ammonium- en glutaminespiegels, Bijwerkingen                               | Geen peer review  |
| Orphan Europe Klinische data phase III studie 1997 – ongepubliceerd <sup>10</sup> | Case serie, prospectief, multicenter (D) [PP]         | 162<br>(148 ptn PP)     | Ureumcyclusstoornissen: OTC, CFS, ASS.<br>vroeg + late manifestatie + preventieve behandeling  | Natriumfenylbutyraat  | ?                               | Overleving, z-scores groei en cognitie, HA-episodes (als bijwerking), Plasmawaardes ammonium (85 ptn) en aminozuren. | Geen peer review<br><br>Geen data-monitoring.   |

| <i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i> | <i>onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT, PP]</i> | <i>Patiënten N kenmerken</i> | <i>interventie en controle</i> | <i>Follow-up</i> | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i> | <i>Kans op bias</i>    |
|--|--|------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------|
|  |  |                              |                                |                  |                                    | Uitval ptn onduidelijk |

Gebruikte afkortingen: ITT - intention to treat; PP - per protocol; HA - hyperammoniëmisches; FU - follow-up; ptn = patiënten; ASS - argininosuccinaatsynthetase; CPS - carbamylfosfaatsynthetase; OTC - ornithinetranscarbamylase; NAGS - N-acetylglutamaatsynthase; ASL - argininosuccinaatlyase; ARG - arginase

**Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

| <i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i> | <i>reden van verwerpen</i>   |
|--|--|
| Lichter-Konecki 2011 <sup>11</sup>                 | Grotere studies beschikbaar, vergelijking met andere middel voor alternatieve stikstofuitscheiding |
| Lee 2010 <sup>12</sup>                             | Grotere studies beschikbaar, vergelijking met andere middel voor alternatieve stikstofuitscheiding |
| Tuchman 2008 <sup>13</sup>                         | Geen klinische uitkomstmaten   |
| Summar 2008 <sup>14</sup>                          | Alleen resultaten behandeling HA-crisis, intraveneuze toediening                                   |
| Enns 2007 <sup>15</sup>                            | Alleen resultaten behandeling HA-crisis, intraveneuze toediening                                   |

**Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

| <i>titel</i>               | <i>uitgevende instantie</i> |
|----------------------------|-----------------------------|
| EPAR Ammonaps <sup>3</sup> | 2001 EMEA, Londen           |

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van natriumfenylbutyraat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3a Gunstige effecten**

##### **Uitkomstmaten**

De door de EMA gehanteerde uitkomstmaten zijn overleving, cognitieve ontwikkeling, aantal hyperammoniëmisches episodes, groei en ammonium- en glutamineplasmawaarden<sup>3</sup>.

Als motivatie voor deze maten geldt dat de aandoening zonder behandeling fataal is binnen het eerste levensjaar. Daarnaast kenmerkt de aandoening zich door ernstig cognitief dysfunctioneren als gevolg van hyperammoniëmisches episodes<sup>3,5</sup>.

Het doel van de behandeling is de ammonium- en glutaminewaardes te normaliseren en het voorkomen van nieuwe hyperammoniëmisches episodes. Ondanks dat dit secundaire uitkomstmaten zijn, is er wel een directe relatie bekend tussen deze uitkomstmaten en overleving en cognitieve ontwikkeling<sup>1,6</sup>.

Er zijn geen aanbevelingen voor minimale duur van de studie.

##### **Evidentie.**

In de peer-reviewed literatuur zijn 3 studies gepubliceerd die resultaten beschrijven van orale therapie met natriumfenylbutyraat bij patiënten met chronische ureumcyclusstoornissen. Alle drie de studies zijn case series afkomstig uit hetzelfde (Amerikaanse) instituut. Het gaat specifiek om kleine groepen patiënten met vroege manifestatie van ASS deficiëntie (Maestri 1995)<sup>6</sup> en meisjes met late manifestatie van OTC deficiëntie (Maestri 1996)<sup>8</sup>. In de derde studie is een prenataal gediagnosticeerde groep patiënten, divers wat betreft enzymdeficiëntie, preventief behandeld voor

de eerste hyperammoniëmische episode (Maestri 1991) <sup>7</sup>.

In alle gevallen bestond de behandeling, naast een eiwitarm dieet aangevuld met aminozuursupplementen, uit alternatieve stikstofuitscheiding. Tevens bestond in alle drie de studies de mogelijkheid om over te stappen op nieuwe behandelprotocollen als deze beschikbaar kwamen. Dit betekent dat een deel van de patiënten is gestart met behandeling met natriumbenzoaat, waaraan vervolgens natriumfenylacetaat of -butyraat is toegevoegd. Het laatste behandelprotocol bestaat bij alle drie de studies uit toegevoegde behandeling met natriumfenylbutyraat.

In tabel 5a zijn de resultaten vermeld van deze drie studies. Indien in de studies vermeld, zijn resultaten van de behandelprotocollen apart weergegeven. In de tabel zijn alleen resultaten van protocollen met natriumfenylbutyraat of natriumbenzoaat weergegeven. Resultaten met natriumfenylacetaat zijn buiten beschouwing gelaten, aangezien dat buiten de scope van dit rapport valt.

**Tabel 5a. Gunstige effecten van behandeling met 3 opeenvolgende protocollen van alternatieve stikstofuitscheiding bij patiënten met chronische ureumcyclusstoornissen.**

|  | <i>Natriumfenyl-<br/>butyraat</i> | <i>Natriumfenyl-<br/>butyraat+<br/>natriumbenzoaat</i> | <i>natriumbenzoaat</i> | <i>Hele groep*</i>                      |
|--|-----------------------------------|--|------------------------|---|
| <b><i>Maestri 1996<br/>OTC deficiëntie meisjes<br/>(tot 18 jr)</i></b> <sup>8</sup>  | <b><i>N=28</i></b>                | <b><i>N=22</i></b>                                     | <b><i>N=11</i></b>     | <b><i>N=32</i></b>                      |
| Overleving na 5 jr   |                                   |  |                        | 91%                                     |
| Hyperammoniëmische episode/ patiëntjaar (reeks)  | 0,5                               | 0,4  | 0,7                    | 0,5                                     |
| Cognitie (IQ, reeks)   |                                   |  |                        | 84 (56-111)                             |
| <b><i>Maestri 1995<br/>ASS deficiëntie<br/>(neonataal)</i></b> <sup>6</sup>  | <b><i>N=12</i></b>                | <b><i>N=7</i></b>                                      | <b><i>N=18</i></b>     | <b><i>N=24</i></b>                      |
| Overleving na 5 jr/ 10 jr  |                                   |  |                        | 87,5% / 72%                             |
| Hyperammoniëmische episode/ patiëntjaar  | 0,7                               | 0,7  | 1,4                    | 0,9 (2-30 episodes / 5-15 jaar)         |
| Cognitie overlevenden (IQ) <sup>§</sup>  |                                   |  |                        | 50-70 (27%)<br>< 55 (73%)               |
| Gemiddelde glutamine bloedwaardes (µmol/L ± SD)  |                                   |  |                        | 688 ± 246                               |
| <b><i>Maestri 1991<br/>ureumcyclusstoornissen<br/>preventieve behandeling<sup>†</sup><br/>(neonataal)</i></b> <sup>7</sup> |                                   |  |                        | <b><i>N=12<sup>‡</sup></i></b>          |
| Overleving na 2 jr   |                                   |  |                        | 70%                                     |
| Cognitie   |                                   |  |                        | Laag normaal -<br>mentale<br>retardatie |

\* Totaal aantal patiënten met resultaten in de studie. Dit is *geen* cumulatie van de aantallen in de subgroepen; een deel van de patiënten heeft meerdere behandelprotocollen doorlopen.

<sup>§</sup> Alleen weergegeven van 15 ptn in leven aan het eind van de studieperiode

<sup>†</sup> Behandeling werd gestart op basis van prenatale diagnostiek voor optreden van een eerste hyperammoniëmische episode.

<sup>‡</sup> Resultaten slechts van 12 van de oorspronkelijke 32 patiënten gepresenteerd. 17 patiënten bleken geen ureumcyclusdefect te hebben.



### Neonatale manifestatie

Bij patiënten met een start van de symptomen van ASS deficiëntie tijdens de neonatale periode worden met opeenvolgende protocollen voor alternatieve stikstofuitscheiding cumulatieve overlevingen gerapporteerd van 88% na 5 jaar en 72% na 10 jaar (Maestri 1995)<sup>6</sup>. In een groep preventief behandelde patiënten, verschillend in type enzymdeficiëntie, wordt een 2 jaars overleving van 70% gerapporteerd. In deze laatste studie zijn patiënten die ondanks intensieve behandeling de neonatale periode niet hebben overleefd, niet in de resultaten meegenomen (Maestri 1991)<sup>7</sup>.

Cognitie: In de preventief behandelde groep varieert de cognitie tussen laag normaal en mentale retardatie. Eén patiënt had een laag normale cognitie, geen van de patiënten in deze studie had een ernstige retardatie. Alleen de drie patiënten die uiteindelijk een orthotopie levertransplantatie hebben ondergaan, hebben een normale cognitieve ontwikkeling <sup>7</sup>. Van de 15 overlevende patiënten met ASS deficiëntie had 73% een IQ lager dan 55. De resterende 4 patiënten hadden allen IQ waarden tussen 55 en 70 <sup>6</sup>.

In de studie van Maestri et al (1995)<sup>6</sup> wordt een gemiddelde van 0,9 hyperammoniëmisches episodes per jaar gerapporteerd. Er was een grote onderliggende spreiding in frequentie tussen individuele patiënten met 2-30 episodes gedurende 5,4 – 15,4 jaren behandeling. Er was geen verschil in frequentie van episodes tussen overlevende en overleden patiënten. Volgens de auteurs resulteerde toevoeging van natriumfenylbutyraat aan de behandeling in een verdere daling van het aantal HA-episodes. In de studie met preventieve behandeling werd vermeld dat alle patiënten tijdens de behandeling hyperammoniëmisches episodes doormaakten. Dit werd niet toegelicht met data. De gemiddelde glutamineplasmawaarde van 688 µmol/L in de overlevende groep patiënten met ASS deficiëntie was niet verschillend van de normaalwaarde bij kinderen. Wel was de spreiding groot. 95% van de patiënten had een waarde onder de grens die samengaat met hyperammoniëmie.

### Late manifestatie

Behandeling van heterozygote meisjes met OTC deficiëntie met alternatieve stikstofuitscheiding resulteerde in een overleving van 91% na 5 jaar (Maestri 1996) <sup>8</sup>. Cognitie was met een gemiddelde IQ waarde van 84 lager vergeleken met leeftijdsgenoten. De onderliggende spreiding was groot (56-111). 23 van de 32 patiënten werden meerdere keren gemeten tijdens behandeling. Bij 4 patiënten werd een statistisch significante cognitieve achteruitgang geconstateerd. Bij de overige 80% bleef de cognitie stabiel.

Gemiddeld trad er 0,5 hyperammoniëmisches episode per jaar op. Ook hier was de onderliggende spreiding groot. 28% had na gemiddeld 7 jaar behandeling geen episodes, 63% had na gemiddeld 8 jaar behandeling 1 episode of minder per jaar. De resterende 9% had 1-3 episodes per jaar met gemiddeld 11 jaar behandeling. Auteurs zijn van mening dat toevoeging van natriumfenylbutyraat aan het behandelprotocol heeft geleid tot een verdere daling in deze frequentie van episodes.

### Resultaten studies fabrikant

Resultaten van twee door de fabrikant aangeleverde, niet-gepubliceerde studies zijn weergegeven in tabel 5b. Beide studies zijn multicenter en zijn opgebouwd uit case studies. De geïncludeerde patiënten in beide studies zijn zeer divers wat betreft deficiëntie, tijdstip van start van de symptomen, eerdere behandeling en doormaken van een hyperammoniëmisches coma. De studie uit 1997 is afkomstig uit de Verenigde Staten. De resultaten van deze studie zijn door de EPAR besproken als basis voor registratie van natriumfenylbutyraat in Europa. De EMA concludeert in dit rapport dat behandeling met natriumfenylbutyraat leidt tot minder HA-episodes dan behandeling met natriumbenzoaat alleen. In de tabel zijn alleen de belangrijkste resultaten als gerapporteerd in de EPAR weergegeven.

De studie uit 2002 is een post-registratie follow-up studie uitgevoerd in Europa. Geschat wordt dat 75% van het totale aantal patiënten dat in Europa behandeld wordt met natriumfenylbutyraat is geïncludeerd in deze studie. In de tabel zijn alleen resultaten weergegeven van patiënten die meer dan 12 maanden zijn behandeld met natriumfenylbutyraat.

**Tabel 5b. Gunstige effecten van behandeling met opeenvolgende protocollen van alternatieve stikstofuitscheiding bij patiënten met chronische ureumcyclusstoornissen. Niet gepubliceerde studies**

|                    | Orphan Europe<br>1997 <sup>10</sup><br>N=138 | Orphan Europe 2002 <sup>9</sup><br>N=148                                |                      |                      |              |
|--------------------|--|---|----------------------|----------------------|--------------|
|                    | Gehele groep                                 |   | Met HA-episode       | Zonder<br>HA-episode | Gehele groep |
| Overleving         | 80%  |   |                      |                      |              |
| HA-episodes:       |  | HA-episodes:  |                      |                      |              |
| Geen               | 23%*   | Geen episodes   |                      |                      | 73%          |
| ≥ 1/jaar           | 68%  |   |                      |                      |              |
| Gemiddeld/<br>jaar | 0,6, 1,9                                     |   |                      |                      |              |
|                    |  | Mediane ammonia<br>plasmaconcentratie<br>(µmol/L, range) <sup>†</sup>   | 178 (40 - 837)       | 64 (10-275)          |              |
|                    |  | Mediane glutamine<br>plasmaconcentratie<br>(µmol/L, range) <sup>‡</sup> | 920<br>( 458 - 2200) | 913<br>(455 - 2148)  |              |

**Gebruikte afkortingen:** HA -hyperammoniëmisch

\* Tot 9 jaar follow-up

<sup>†</sup> Bovenste limiet normaalwaarde ammoniaplasmagehalte 50 µmol/L

<sup>‡</sup> Bovenste limiet normaalwaarde glutamineplasmagehalte 800 µmol/L

#### Orphan Europe 1997, EPAR

De EPAR vermeldt een geschatte totale overleving van 80% in een zeer heterogene patiëntenpopulatie. Vrouwen heterozygoot voor OTC deficiëntie hadden de beste prognose. In deze groep waren geen sterfgevallen opgetreden. Ook de cognitieve ontwikkeling was het beste in de groep OTC deficiënte vrouwen. Een kwart had hier een normale cognitieve capaciteit. De rest van de groep was evenredig verdeeld over borderline-normaal, mentaal geretardeerd en ernstig mentaal geretardeerd. Bij een kleine groep patiënten die meerdere keren werd gemeten, leek de cognitie gedurende behandeling niet achteruit te gaan<sup>3,10</sup>. Hyperammoniëmische episodes waren in de studie als bijwerkingen gerapporteerd. 23% van de patiënten had tot 9 jaar follow-up geen hyperammoniëmische episode doorgemaakt. 68% van de patiënten had minstens één episode per jaar. De gemiddelde jaarlijkse incidentie bedroeg 1,1 episode per jaar in een groep patiënten die neonatale hyperammoniëmische encefalopathie hadden overleefd, 1,9 in een kleine preventief behandelde groep, 0,6 in een groep met late manifestatie van de ziekte en 0,8 in de groep vrouwen met OTC deficiëntie. Patiënten die eerder andere behandelprotocollen hebben gehad, leken het beter te doen dan patiënten die alleen met natriumfenylbutyraat werden behandeld. Door de EPAR wordt aangegeven dat het aantal patiënten te klein was om hier conclusies uit te trekken.

Plasma ammoniumwaarde: bij 53% van de patiënten met stabiele ziekte was deze waarde bij minstens één meting boven de bovenste limiet van de normale concentratie. Bij 6% van de metingen was de concentratie 2x zo hoog als de bovengrens. Plasma glutaminewaardes correleerden met de ammoniumwaardes. Aangegeven wordt dat deze onder 1000 µmol/L dienen te blijven. Gemiddelde glutamineconcentraties waren het laagst bij de preventief behandelde groep en de groep met neonatale encefalopathie (677 ± 343 µmol/L) en het hoogst bij vrouwen <18 jaar met OTC deficiëntie (1074 ± 369 µmol/L).

Lichamelijke groei in de hele groep patiënten was lager dan gemiddeld en bleef het meest achter bij patiënten die neonatale HA-encefalopathie hadden overleefd.

#### Orphan Europe 2002, postmarketing follow-up

De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten ten tijde van diagnose was 10 maanden. De mediane leeftijd waarop behandeling met natriumfenylbutyraat werd gestart was 4,4 jaar. 30% van

de patiënten in deze studie krijgt een combinatie behandeling van natriumfenylbutyraat en natriumbenzoaat in gelijke hoeveelheden. Er worden geen overlevingsdata gepresenteerd. Na 12 maanden behandeling bleek 73% van de patiënten geen hyperammoniemische episode te hebben doorgemaakt. Dit percentage verschilde per enzymdeficiëntie en was het hoogst bij ASS en het laagst bij CFS deficiëntie. De huidige cognitieve status wordt bij 49% van de patiënten als normaal aangemerkt. De rest van de patiënten zijn gelijkmatig verdeeld over de categorieën mild, matig en ernstige retardatie.

Glutamine plasmaspiegels waren bij 60% van de patiënten onder de bovengrens van de normale waarde. Ammonia plasmaspiegels waren op of iets boven de normale waardes.

De dosering van natriumfenylbutyraat blijkt in de Europese situatie gemiddeld lager (221 mg/kg/dag) dan die gebruikt in de Verenigde Staten (450-600 mg/kg/dag).

### **Extrapolatie.**

Natriumfenylbutyraat is sinds ongeveer 20 jaar de behandeling van voorkeur boven natriumbenzoaat<sup>6,7,8,2</sup>. De rationale is dat per mol natriumfenylbutyraat het mogelijk is 2 mol stikstof uit te scheiden, tegenover 1 mol stikstof bij natriumbenzoaat. Hierdoor zou natriumfenylbutyraat effectiever zijn dan natriumbenzoaat en zou een kleinere hoeveelheid van dit middel kunnen worden ingenomen.

Doel is voorkomen hyperammoniemische episodes en daarmee hyperammoniemische encefalopathie. Er is een directe relatie bekend tussen aantal en diepte van deze encefalopathieën, overleving en achteruitgang in cognitieve ontwikkeling<sup>1,6</sup>.

### **Discussie.**

Er zijn geen studies beschikbaar die vergelijkend van opzet zijn. Het is daarmee niet mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit van natriumfenylbutyraat bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen in vergelijking met een andere behandeling, zoals in combinatie met natriumbenzoaat. De EMA heeft op basis van een grote Amerikaanse fase III studie geconcludeerd dat natriumfenylbutyraat effectiever is dan natriumbenzoaat.

Gezien de ernst van de aandoening is het ethisch niet mogelijk om placebo gecontroleerd onderzoek uit te voeren. Effectiviteit van toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunende behandeling wordt daarmee in dit rapport op basis van historische data vergeleken met ondersteunende behandeling alleen.

Er zijn drie studies gepubliceerd die resultaten van 3 verschillende opeenvolgende protocollen van alternatieve stikstofuitscheiding beschrijven, waaronder met natriumfenylbutyraat.

Het gaat hier om zeer kleine groepen patiënten, waarbij het niet mogelijk is om statistische verschillen tussen resultaten te bepalen. In twee studies zijn aparte resultaten vermeld van verschillende behandelprotocollen. Aangezien baselinemetingen ontbreken, is het niet mogelijk effecten toe te schrijven aan een specifiek protocol. Daarnaast is de groep die (uiteindelijk) met natriumfenylbutyraat is behandeld, deels eerder behandeld met één van de andere behandelprotocollen. Effecten kunnen daarmee ook aan deze behandelingen toe te schrijven zijn. Bij alle studies was er tevens sprake van selectiebias. Resultaten van patiënten lost to follow-up of met therapieontrouw zijn niet in de analyses betrokken. Bij de studie bij patiënten die werden behandeld voordat de ziekte zich openbaarde (preventieve behandeling), zijn de patiënten die ondanks intensieve behandeling de neonatale periode niet hadden overleefd, niet betrokken in de resultaten. Resultaten kunnen daarmee gunstiger voorkomen.

De drie studies rapporteren in zeer diverse patiëntengroepen een 5-jaars overleving van 80-90%. Dit is een toename vergeleken met de overleving (25-50%) zoals behaald werd met best ondersteunende zorg<sup>1,2</sup>. Vermeld wordt dat de 90% 5-jaars overleving bij meisjes heterozygoot voor OTC deficiëntie, aanzienlijk hoger is dan het verleden werd behaald<sup>8,16</sup>.

Bij een groot deel van de patiënten blijft er ook met behandeling sprake van mentale retardatie. Dit geldt voor zowel patiënten die een hyperammoniemische coma hebben doorgemaakt, als ook degenen die preventief zijn behandeld. Wel lijkt uit de studies dat de cognitieve ontwikkeling bij een groot deel van de patiënten niet significant achteruit gaat tijdens behandeling met natriumfenylbutyraat.

Ondanks een onderliggende grote spreiding wordt met behandeling bij het merendeel van de patiënten het aantal hyperammoniemische episodes teruggebracht tot minder dan 1 per jaar. Een zelfde beeld blijkt uit beide door de fabrikant aangeleverde ongepubliceerde studies. Ook blijkt uit deze studies dat het merendeel van de patiënten ammonium- en glutaminespiegels heeft, die weliswaar tegen de bovengrens van de normaalwaardes lagen, maar niet geassocieerd waren met

hyperammoniëmie.

Voor een deel van de patiënten is enzymvervanging door orthotope levertransplantatie een behandeloptie. Alleen patiënten met normale cognitieve capaciteit komen hiervoor in aanmerking. Op basis van gegevens van een kleine groep patiënten, lijkt hiermee een gunstigere overleving haalbaar (88% na 1-6 jaar)<sup>3</sup>. Lange termijn gegevens ontbreken echter. Ook is nog onduidelijk wat de plaats van behandeling is ten opzichte van behandeling met natriumfenylbutyraat.

### Conclusie.

Op basis van beperkt beschikbare niet-vergelijkende studies en historische data, doet toevoeging van behandeling met alternatieve stikstofuitscheiding, waaronder natriumfenylbutyraat, aan ondersteunende behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen het aantal hyperammoniëmie-episodes dalen. Deze toevoeging deed de overleving bij patiënten waarbij de symptomen al in de neonatale periode optreden, toenemen van 25-50% tot ca. 80-90%, terwijl deze ziekte zonder behandeling eerder bijna altijd fataal was binnen het eerste levensjaar. De klinische gegevens geven aanwijzingen dat vroege diagnose en directe start van de therapie belangrijk zijn om de ontwikkeling van neurologische schade te beperken door episodes van hyperammoniëmie-encefalopathie tegen te gaan. Omkering van reeds ontstane neurologische schade is onwaarschijnlijk. Cognitieve prestaties zijn bij de meeste patiënten laag, maar lijken tijdens behandeling relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.

### 3b Ongunstige effecten

In tabel 6 is een overzicht van de meest frequente en ernstige bijwerkingen van natriumfenylbutyraat weergegeven. Als meest frequent zijn vermeld bijwerkingen die als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) en vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) werden genoemd in de 1B tekst en aanleiding vormden tot discontinuatie van de medicatie.

**Tabel 6. Bijwerkingen van natriumfenylbutyraat bij chronische ureumcyclusstoornissen (1B tekst)**

|                | <i>Natriumfenylbutyraat</i>  |
|----------------|--|
| meest frequent | Amenorroe, onregelmatige menstruatiecyclus, buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, dysgeusie, syncope, hoofdpijn, depressie, prikkelbaarheid. |
| ernstig        | Pancreatitis   |

### Evidentie.

In de 1B tekst wordt vermeld dat 56% van de gebruikers van natriumfenylbutyraat in klinische studies minstens één neveneffect ondervond. Bijwerkingen hadden vooral betrekking op het voortplantingsstelsel en het maag-darmstelsel. In de 1B tekst wordt aangegeven dat 78% van de neveneffecten niet gerelateerd lijkt met het gebruik van natriumfenylbutyraat, maar aan de aandoening zelf. Het gaat hier vooral om bijwerkingen gerelateerd aan het centrale zenuwstelsel, die ook een gevolg kunnen zijn van neurologische schade<sup>3,10</sup>.

Uit de Europese post-approval studie blijkt 7% van de patiënten te zijn gestopt met de behandeling. Bij 3% vormden bijwerkingen de aanleiding. Hier vielen onder bijwerkingen van het maag-darmkanaal zoals anorexie, buikpijn, gastritis, epigastrische pijn, diarree en overgeven. Daarnaast waren amenorroe (1 Pt), geïrriteerdheid (2 ptn), hinderlijke lichaamsgeur (1 pt) hypernatriëmie en hypokaliëmie (1 Pt) aanleiding om te stoppen<sup>9</sup>. Ook in de Amerikaanse studie bleek 7% te zijn gestopt met de behandeling. Bijwerkingen die hieraan ten grondslag lagen waren misselijkheid, braken, hoofdpijn, vieze smaak, gedragsveranderingen en duizeligheid.

Therapietrouw werd in 84% van de patiënten als 'goed' omschreven. Oorzaken van discontinuatie van de behandeling waren overgaan op een andere behandeling (levertransplantatie), moeilijkheden om zich aan het medicatieschema te houden, verzoek van de ouders van de patiënt, of bovengenoemde bijwerkingen.

### Discussie.

Gezien het ontbreken van studies met een vergelijkende opzet, blijft onduidelijk welk deel van de

bijwerkingen een gevolg is van het gebruik van natriumfenylbutyraat of welke een gevolg zijn van de aandoening zelf. Ook blijft onduidelijk hoe de neveneffecten zich verhouden tot de neveneffecten bij gecombineerd gebruik van natriumfenylbutyraat en natriumbenzoaat. In beide door de fabrikant aangeleverde studies was geen protocol voor melding van bijwerkingen. Bijwerkingen werden alleen genoteerd op basis van spontane melding. Het is daardoor mogelijk dat de rapportage van bijwerking niet compleet is. Daarnaast valt op te merken dat veel patiënten een mentale retardatie hadden, wat onderscheid tussen ongunstige effecten en effecten van de onderliggende ziekte moeilijk maakt.

### Conclusie.

Er zijn weinig gegevens over de lange termijn veiligheid van behandeling met natriumfenylbutyraat. Gezien het ontbreken van studies van vergelijkende opzet blijft onduidelijk welke bijwerkingen gerelateerd zijn aan de behandeling of aan de aandoening zelf. Op basis van beperkte gegevens kan geconcludeerd worden dat het middel over het algemeen goed verdragen wordt. 3-7% van de patiënten staakt de behandeling vanwege bijwerkingen. Deze hebben voornamelijk betrekking op het voortplantingsstelsel en maag-darmstelsel.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 7. Ervaring met natriumfenylbutyraat en vergeleken behandelingen\***

|   | [natriumfenylbutyraat] | [natriumbenzoaat] |
|---|------------------------|-------------------|
| <i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) |                        |                   |
| <i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren   |                        |                   |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt   | x                      | x                 |

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

Zowel natriumfenylbutyraat als natriumbenzoaat zijn beide internationaal meer dan 10 jaar op de markt. Echter, er zijn in die tijd slechts zeer kleine patiëntengroepen mee behandeld.

### Conclusie.

Op basis van het aantal jaren dat natriumfenylbutyraat op de markt verkrijgbaar is, is de ervaring ruim te noemen. Op basis van het aantal voorschriften per patiëntjaren is de ervaring echter beperkt te noemen, aangezien het hier om een zeer zeldzame indicatie gaat.

### 3c2 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties:*

Zwangerschap en borstvoeding

#### *Specifieke groepen:*

In verband met mogelijke oesofageale ulceratie dienen tabletten niet te worden ingenomen door patiënten met dysfagie. Bij kinderen die niet in staat zijn tabletten door te slikken en bij zuigelingen wordt aangeraden het granulaat te gebruiken.

Gezien de hoge natriumbelasting is voorzichtigheid is geboden bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie en in klinische situaties die gepaard gaan met natriumretentie en oedeem.. Het serumkalium dient tijdens therapie de therapie gecontroleerd te worden, aangezien renale uitscheiding van fenylacetylglutamine verlies van kalium via de urine kan induceren. Hiermee is tevens voorzichtigheid geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

#### *Interacties:*

Enkele gevallen van hyperammoniëmie zijn gemeld, veroorzaakt door gelijktijdig gebruik van haloperidol en valproaat. Corticosteroïden kunnen lichaamseiwitten afbreken en zodoende de ammoniaspiegel verhogen. Een frequentere controle van ammoniaplasmaspiegels bij gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt aanbevolen.

*Overig:*

Acute hyperammoniëmie kan tijdens behandeling voorkomen. Behandeling met natriumfenylbutyraat tabletten en granulaat wordt dan afgeraden.

**Conclusie.**

Natriumfenylbutyraat kan toegepast worden bij kinderen en volwassenen. Bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie, lever- of nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden. Toepassing bij zwangerschap en borstvoeding is gecontraïndiceerd. Behandeling met natriumfenylbutyraat tabletten en granulaat wordt afgeraden tijdens hyperammoniëmie-episodes.

**3c3 Gebruiksgemak**

**Tabel 8. Gebruiksgemak van natriumfenylbutyraat en vergeleken behandelingen**

|                       | <i>[natriumfenylbutyraat]</i> | <i>[natriumbenzoaat]</i> | <i>relevant verschil</i> |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| toedieningswijze      | oraal                         | Oraal                    | Nee                      |
| toedieningsfrequentie | Enige keren per dag           | Enige keren per dag      | Nee                      |

Zowel natriumfenylbutyraat als natriumbenzoaat worden oraal toegediend. Natriumfenylbutyraat kan in tabletvorm of als granulaat worden ingenomen. Beide toedieningsvormen dienen in gelijke doses verdeeld over de dag bij iedere maaltijd of voeding in te worden genomen: driemaal daags, bij kleine kinderen 4-6 maal daags. Het granulaat kan vermengd worden met voedsel. Uit de Europese post-marketing studie blijkt een gemiddeld gebruik van 10 mg/dag. Deze dosering vertaalt zich naar ongeveer 20 tabletten per dag.

Aangezien natriumfenylbutyraat op molair vlak tweemaal zo effectief is als natriumbenzoaat, wordt aangegeven dat hier waarschijnlijk minder volume van hoeft ingenomen te worden. Dit kan ook een positief gevolg hebben voor de natriumbelasting.

**Conclusie.**

Natriumfenylbutyraat dient in meerdere doses verdeeld over de dag oraal in te worden genomen.

**3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Op basis van beperkt beschikbare niet vergelijkende studies en historische data, doet toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunde behandeling in zeer diverse patiëntengroepen met chronische ureumcyclusstoornissen het aantal hyperammoniëmie-episodes dalen en de overleving toenemen. Cognitief functioneren is bij de meeste patiënten laag als gevolg van eerder ontstane neurologische schade door hyperammoniëmie-encefalopathie. Tijdens behandeling lijken de cognitieve prestaties relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan. Patiënten zullen levenslang een aanzienlijke hoeveelheid medicatie en een streng dieet moeten volgen.

Bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen heeft toevoeging van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) aan de behandeling met eiwitarm dieet en aminozuursupplementen een therapeutische meerwaarde.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

“Natriumfenylbutyraat (Ammonaps) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ondersteunende behandeling alleen, en ten opzichte van en in combinatie met natriumbenzoaat.”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De Commissie is van oordeel dat toevoeging van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dieetmaatregelen en aminozuursuppletie alleen. Met deze toevoeging wordt een verdere verlaging van de ammoniaspiegels bereikt. Op basis van beperkt beschikbare gegevens wordt hiermee een verbetering in overleving en in een groot aantal gevallen een stabilisatie van mentale achteruitgang bereikt.

## **5. Literatuur**

---

- <sup>1</sup> Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996;43:127-70.
- <sup>2</sup> Knoester PD, Verweij SL, Kiezebrink-Lindhovius HH. Nood breekt wet bij experimentele behandeling. 4-fenylboterzuur bij de behandeling van ureumcyclusdefecten. *Pham Weekbl* 2000; 135(7): 226-31
- <sup>3</sup> EPAR Ammonaps. EMEA, Londen. 2001
- <sup>4</sup> Visser G en Bakker HD. Uitbreiding neonatale screening. *Medisch Contact* 2006; 61(8): 336-7
- <sup>5</sup> Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001;138:S46-S54.
- <sup>6</sup> Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with argininosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr* 1995;127:929-35.
- <sup>7</sup> Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, et al. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119:923-8.
- <sup>8</sup> Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, et al. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335:855-9.
- <sup>9</sup> Orphan Europe. Post-approval patient follow-up report for Ammonaps. 2002
- <sup>10</sup> Orphan Europe. Study IV-17: Clinical experience with sodium phenylbutyrate in urea cycle disorders. 1997
- <sup>11</sup> Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab* 2011;103:323-9.
- <sup>12</sup> Lee B, Rhead W, Diaz GA, et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Mol Genet Metab* 2010;100:221-8.
- <sup>13</sup> Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab* 2008;94:397-402.
- <sup>14</sup> Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-5.
- <sup>15</sup> Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92.
- <sup>16</sup> Batshaw ML, Msall M, Beaudet AL, et al. Risk of serious illness in heterozygotes for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 1986;108:236-41.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 november 2011.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten Apotheekinkooprijzen excl. BTW\*

|                   | natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) |
|-------------------|----------------------------------|
| prijs             | € 6,24 per gram                  |
| kosten per jaar** | € 22.776                         |

\* bedragen opgegeven door fabrikant  
\*\*uitgaande van een gemiddeld gebruik van 10 mg/dag, gedurende hele jaar.

#### CFH-advies

Natriumfenylbutyraat kan worden ingezet bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen als bijkomende therapie toegevoegd aan ondersteunende zorg, bestaand uit een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen. Natriumfenylbutyraat biedt een alternatieve route voor stikstofuitscheiding. Toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunende zorg doet het aantal hyperammoniëmisches episodes verder dalen. Door het voorkómen van hyperammoniëmisches encefalopathie lijken de bij de meeste patiënten lage cognitieve prestaties relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.

## **Kostenconsequentieraming van opname van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel**

### **1. Inleiding**

Natriumfenylbutyraat is geregistreerd als bijkomende therapie voor chronische ureumcyclusstoornissen veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase (CFS), ornithinetrancarbamylase (OTC) of argininosuccinaatsynthetase (ASS).

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met natriumfenylbutyraat worden hier al enige jaren mee behandeld. Zorgverzekeraars hebben dit vergoed uit coulance. In dit rapport worden de meerkosten geraamd die ontstaan als natriumfenylbutyraat opgenomen wordt op lijst 1B van het GVS.

### **2. Uitgangspunten**

#### *Aantal patiënten*

Naar schatting wordt 1:30.000 kinderen geboren met een chronische ureumcyclusstoornis <sup>1</sup>. Op basis van geboortecijfers zouden er in Nederland jaarlijks 6 kinderen met deze aandoening worden geboren. In 2006 waren er in Nederland 40 patiënten met deze aandoening in de Diagnoseregistratie Metabole Ziekten Nederland opgenomen <sup>2</sup>. Op dit moment worden 18 patiënten behandeld met natriumfenylbutyraat. Voor onderstaande berekening zal daarmee uit worden gegaan van 18 patiënten.

#### *Substitutie*

Patiënten die in aanmerking zouden komen voor behandeling met natriumfenylbutyraat, worden hier op dit moment al mee behandeld. Er wordt daarmee geen substitutie verwacht.

#### *Off-label gebruik*

Deficiënties in ieder van de enzymen betrokken bij de ureumcyclus kunnen leiden tot verhoogde ammoniagehaltes in het bloed. Natriumfenylbutyraat is, zoals boven beschreven, alleen geregistreerd bij drie van deze deficiënties. Behandeling van deficiënties van één van de andere twee enzymen (arginosuccinaatlyase (ASL) en arginase (ARG)) is daarmee ook denkbaar. Deze aandoeningen zijn zeer zeldzaam. De fabrikant geeft aan dat in EU enkele patiënten met ASL en arginine deficiëntie worden behandeld met natriumfenylbutyraat. Het risico op off-label gebruik is verder nauwelijks aanwezig. Voor de berekening van de kosten is off-label gebruik daarmee niet meegenomen.

#### *Dosering en kosten*

Natriumfenylbutyraat is beschikbaar tabletvorm (500mg) en als granulaat (940mg natriumfenylbutyraat/g granulaat). De apotheekinkoopprijs (AIP) per gram is voor beide toedieningsvormen dezelfde: €6,24.

Er is geen vastgestelde dagelijkse dosering. In klinische onderzoeken worden de volgende totale dagelijkse doseringen gebruikt: 450-600 mg/kg/dag bij kinderen < 20kg en 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/dag bij kinderen >20kg, adolescenten en volwassenen. Naast lichaamsgewicht en lengte is de dosering mede afhankelijk van eiwitolerantie van de patiënt en de ammoniaspiegels in het bloed. Deze verschillen tussen de verschillende aandoeningen en tussen personen onderling. In een postregistratie survey bedroeg de mediane dosis 221 mg/kg/dag <sup>3</sup>. Cijfers over gemiddeld gewicht en lichaamsoppervlak van deze patiënten ontbreken echter. Volgens de fabrikant kan op basis van een ruwe schatting uitgegaan worden van een dosering van 10g/dag. De gemiddelde kosten per dag bedragen daarmee €62,40 per patiënt.

Uitgegaan kan worden van een herhaalrecept iedere 3 maanden (4 voorschriften per jaar).

#### *Marktpenetratie*

Op dit moment worden er volgens de fabrikant 18 patiënten behandeld. Verwacht wordt dat over 3 jaar een gelijkaardige patiëntenpopulatie zal worden behandeld.

**Tabel 1: Gemiddelde kosten per patiënt per jaar**

|   | <b>natriumfenylbutyraat<br/>(Ammonaps®)</b> |
|---|---|
| AIP per 10g<br>toedieningen per jaar  | € 62,40<br>365                              |
| Geneesmiddelkosten  | € 22.776                                    |
| Receptregelvergoeding (4 voorschriften x €7,50)   | € 30  |
| Clawback korting (4 voorschriften x €6,80)  | € 27,40                                     |
| 6% BTW  | € 1377,72                                   |
| <b><i>Kosten per patiënt per jaar<br/>incl. clawback, receptregel-vergoeding en BTW</i></b> | <b>€ 24.156,32</b>                          |

**3. Kostenconsequentieraming**

De raming van verwachte kosten te laste van het farmaciebudget is hier gedaan op basis van onveranderde marktpenetratie (18 patiënten per jaar) en geen off-labelgebruik. Voor de dagelijkse dosis is uitgegaan van de schatting op basis van de postregistratie survey. De totale kosten bedragen dan €434.813 per jaar.

**Tabel 2: Raming van de totale kosten van natriumfenylbutyraat per jaar**

|                                 | <b>incrementele<br/>kosten</b> |
|---------------------------------|--------------------------------|
| kosten per patiënt per jaar     | € 24.156,32                    |
| <b>Kosten voor 18 patiënten</b> | <b>€ 434.813</b>               |

**4. Conclusies**

Opname van natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €435.000 per jaar. Hierbij valt op te merken dat patiënten die voor behandeling met natriumfenylbutyraat in aanmerking komen hier in de praktijk al mee behandeld worden. Het is mogelijk dat deze kosten in de praktijk al worden gemaakt.

**5. Referenties**

<sup>1</sup> Knoester PD, Verweij SL, Kiezebrink-Lindhovius HH. Nood reekt wet bij experimentele behandeling. 4-fenylboterzuur bij de behandeling van ureumcyclusdefecten. Pham Weekbl 2000; 135(7): 226-31

<sup>2</sup> Visser G en Bakker HD. Uitbreiding neonatale screening. Medisch Contact 2006; 61(8): 336-7

<sup>3</sup> Orphan Europe. Post-approval patient follow-up report for Ammonaps. 2002

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: natriumfenylbutyraat (Ammonaps®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 28-11-2011

**28-11-2011**

### **Agendapunt 10**

*natriumfenylbutyraat (Ammonaps®;1B) CFH 177/2011074071*

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van natriumfenylbutyraat voor chronische ureumcyclusstoornissen. Het betreft een weesindicatie. In Nederland worden alle patiënten die voor behandeling met natriumfenylbutyraat in aanmerking komen hier al jaren mee behandeld. Dit is tot op heden uit coulance vergoed door zorgverzekeraars.

#### Discussie

De Commissie merkt op dat het gecontra-indiceerd zijn van natriumfenylbutyraat tijdens de zwangerschap mogelijk genuanceerd zou moeten worden en raadt aan een expert te raadplegen op dit gebied (actiepunt 6). Het CFH-advies bevat momenteel geen plaatsbepaling of advies en de Commissie stelt voor om dit wel aan te geven. Het aangepaste advies zal langs twee leden van de Commissie worden gestuurd voor commentaar (actiepunt 7).

#### Besluit

De Commissie besluit dat toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunende zorg (in de vorm van een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen) voor chronische ureumcyclusstoornissen een therapeutische meerwaarde heeft.

De Commissie gaat akkoord met de kostenconsequentieraming, waarbij de meerkosten geraamd worden op 435.000 euro per jaar.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de patiëntenvereniging Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.