

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

Glycerolphenylbutyrat

Beschluss vom: 16. August 2018
In Kraft getreten am: 16. August 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.11.2015):

Ravicti® wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDS) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/ oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können. Ravicti® muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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 Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie HPN-100-006 (Erwachsene): Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat zu Woche 4

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat				
	N ^{a)}	n(%) ^{b)}	N ^{a)}	n(%) ^{b)}					
Mortalität									
Es traten keine Todesfälle auf.									
Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat			Natriumphenylbutyrat			Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat		
	N ^{c)}	MW (SD)	Median (min; max)	N ^{c)}	MW (SD)	Median (min; max)	MW (SD)	Median (min; max)	Verhältnis der geometrischen Mittel [95%-KI]; p-Wert ^{d)}
Morbidität									
24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut, in µmol h/l	44 ^{e)}	865,9 (660,5)	672,6 (206; 3351)	44 ^{e)}	976,6 (865,4)	652,5 (302; 4666)	-111 (579)	-47 (-2953; 1007)	0,91 [0,799; 1,034]; 0,211
Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat		Glycerolphenylbutyrat vs. Natriumphenylbutyrat				
	N ^{a)}	n(%) ^{b)}	N ^{a)}	n(%) ^{b)}					
Morbidität									
Anzahl und Schweregrad hyperammonämischer Krisen	44	0	45	1 (2,2) ^{f)}	nicht berechnet				
Lebensqualität									
keine verwertbaren Daten									
Nebenwirkungen									
UE	44	27 (61,4)	45	23 (51,1)	-				
SUE	44	1 (2,3)	45	1 (2,2)	1,023 [0,066;15,847]; 0,9872				
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	44	0	45	1 (2,2) ^{g)}	nicht berechnet				
UE CTCAE-Grad ≥ 3	44	0	45	1 (2,2) ^{f)}	nicht berechnet				

Studie HPN-100-006	Glycerolphenylbutyrat		Natriumphenylbutyrat	
	N ^{a)}	n(%) ^{b)}	N ^{a)}	n(%) ^{b)}
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term <i>mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme</i>				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44	16 (36,4)	45	13 (28,9)
Bauchbeschwerden	44	0	45	3 (6,7)
Bauchschmerzen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Diarrhö	44	7 (15,9)	45	3 (6,7)
Dyspepsie	44	2 (4,5)	45	3 (6,7)
Flatulenz	44	6 (13,6)	45	1 (2,2)
Übelkeit	44	1 (2,3)	45	3 (6,7)
Erbrechen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	44	7 (15,9)	45	7 (15,6)
Schwindel	44	0	45	4 (8,9)
Kopfschmerzen	44	6 (13,6)	45	4 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	5 (11,4)	45	2 (4,4)
Fatigue	44	3 (6,8)	45	1 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44	3 (6,8)	45	4 (8,9)
Verminderter Appetit	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
Untersuchungen	44	3 (6,8)	45	2 (4,4)
<p>^{a)} Anzahl Patienten in der Auswertung. ^{b)} Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt ist die Safety-Population. ^{c)} Die dargestellten Ergebnisse enthalten Imputationen für fehlende Werte; die dargestellten Werte sind rücktransformierte Werte auf die Originalskala (Varianzanalyse wurde mit logarithmierten Werten berechnet). Dargestellt ist die ITT-Population. ^{d)} Der p-Wert stammt aus einem gepaarten t-Test (Test auf Überlegenheit). ^{e)} In der ITT-Population wurden 44 der 46 Studienteilnehmer berücksichtigt: Ein Studienteilnehmer wurde nach der Randomisierung, aber vor der Einnahme von Studienmedikation ausgeschlossen. Ein weiterer wurde nach dem ersten Studientag aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossen. ^{f)} Ein Patient aus Behandlungsarm B (Glycerolphenylbutyrat → Natriumphenylbutyrat) erlitt an Studientag 28 eine HAC mit Schweregrad 3, die laut Prüfarzt im Zusammenhang mit fehlender Compliance zur Studienmedikation aufgetreten ist. ^{g)} Ein Patient brach die Studie an Tag 1 aufgrund erhöhter Ammoniakwerte ab.</p> <p>Abkürzungen: AUC: area under the curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HAC: hyperammonämische Krise/n; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.</p>				

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 100-250 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat soll durch in der Therapie von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glycerolphenylbutyrat	52.214,42 - 139.238,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken