

# 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 (neues  
Anwendungsgebiet: Harnstoffzyklusstörungen  
bei Säuglingen von 0 bis < 2 Monaten)**

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 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 4. Juli 2019 (BAnz AT 08.08.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat gemäß dem Beschluss vom 16. August 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Glycerolphenylbutyrat**

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. November 2015):**

RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  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-Homo-citrullinurie-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.

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2018):**

RAVICTI 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.

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.

Säuglinge im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**Studie HPN-100-009: Nicht-kontrollierte, offene Phase IV -Studie<sup>2</sup>

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat (GPB)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Mortalität</b>		
Im Verlauf der Studie wurden keine Todesfälle festgestellt.		
<b>Morbidität</b>		
<i>Erfolgreiche Umstellung auf GPB mit kontrolliertem Ammoniak (ergänzend dargestellt)</i>	16	16 (100)
Hyperammonämische Krisen (HAC) während der Umstellungsphase (Tage 1 bis 7)		
Kinder mit HAC	16	0
HAC während der Sicherheitsextension		
Rate an HAC je Kind und Tag <sup>a</sup>	16	0,003
Kinder mit 1 HAC	16	3 (18,8)
Kinder mit 2 HAC	16	2 (12,5)
Kinder mit 3 oder mehr HAC	16	0
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben		
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE	16	16 (100)
UE des Schweregrades $\geq 3$	16	6 (37,5)
SUE	16	11 (68,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	16	1 (6,3)
<b>UE nach MedDRA<sup>b</sup> SOC Preferred Term<sup>c</sup></b>		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	16	6 (37,5)
Anämie	16	3 (18,8)
Neutropenie	16	2 (12,5)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2019), sofern nicht anders indiziert.<sup>2</sup> Dargestellt sind die Daten von Patienten im Alter von < 2 Monaten bei Studieneinschluss.

Thrombozytopenie	16	2 (12,5)
Thrombozytose	16	2 (12,5)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	16	2 (12,5)
Plagiozephalie	16	2 (12,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	16	14 (87,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	16	6 (37,5)
Erbrechen	16	6 (37,5)
Diarrhö	16	5 (31,3)
Flatulenz	16	3 (18,8)
Zahnen	16	3 (18,8)
Obstipation	16	2 (12,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	16	4 (25,0)
Fieber	16	2 (12,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	16	13 (81,3)
Infektion der oberen Atemwege	16	5 (31,3)
Nasopharyngitis	16	4 (25,0)
Ohreninfektion	16	3 (18,8)
Harnwegsinfektion	16	3 (18,8)
Orale Candidose	16	2 (12,5)
Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion	16	2 (12,5)
<b>Untersuchungen</b>	16	7 (43,8)
Leberenzym erhöht	16	2 (12,5)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	16	10 (62,5)
Hyperammonämie	16	6 (37,5)
Dehydratation	16	3 (18,8)

Metabolische Azidose	16	2 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	16	2 (12,5)
Lethargie	16	2 (12,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	16	7 (43,8)
Husten	16	4 (25,0)
Nasenverstopfung	16	2 (12,5)
Schmerzen im Oropharynx	16	2 (12,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	16	9 (56,3)
Windeldermatitis	16	6 (37,5)
Ausschlag	16	5 (31,3)
<p>a) 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.  b) Verwendung von MedDRA Version 19.0.  c) Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math>.</p> <p>Abkürzungen: HAC: Hyperammonämische Krisen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Terms; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; SOC: Systemorganklassen</p>		

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

ca. 10 – 18 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: 4. April 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ravicti-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Dargestellt werden die mittleren Kosten für die ersten 2 Lebensmonate.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Glycerolphenylbutyrat	1.247,96 € - 2.096,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken