

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glycerolphenylbutyrat ist

der 1. März 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glycerolphenylbutyrat wie folgt bewertet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/ oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, liegt für Glycerolphenylbutyrat als Zusatztherapie zur diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienenergänzungsmittel) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der 4-wöchigen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten Cross-over-Studie der Phase III (HPN-100-006). Die pivotal Studie HPN-100-006 wurde im zweiarmigen Parallelgruppendesign zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat im Vergleich zu Natriumphenylbutyrat bei Patienten ≥ 18 Jahre mit Harnstoffzyklusstörungen durchgeführt.

In der Cross-over-Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine enzymatisch, biochemisch oder genetisch bestätigte Diagnose einer Harnstoffzyklusstörung aufgrund eines Defektes der Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC) oder Argininosuccinat-Synthetase (ASS) aufwiesen. Insgesamt 46 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Natriumphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Glycerolphenylbutyrat + Placebo beziehungsweise in den Behandlungsarm Glycerolphenylbutyrat + Placebo mit anschließendem Wechsel auf Natriumphenylbutyrat + Placebo randomisiert. Die Behandlung betrug insgesamt 4 Wochen; nach den ersten 2 Wochen erfolgte ein Cross-over in den jeweils anderen Behandlungsarm. Nach Abschluss der Studie HPN-100-006 konnten die Patienten in eine Open-label-Extensionsstudie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten wechseln (einarmige Beobachtungsstudie HPN-100-007). Die Behandlung in der Studie erfolgte mit Glycerolphenylbutyrat bzw. Natriumphenylbutyrat zulassungskonform als Zusatztherapie zur diätischen Eiweißrestriktion und Aminosäuresubstitution. Der primäre Endpunkt der Studie war die „24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut“ zum Ende der jeweiligen Behandlungsperiode (Woche 2 und 4). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Des Weiteren wurden für die Nutzenbewertung die u.a. der Zulassung zugrundeliegenden einarmigen Studien HPN-100-005 (6- 17 Jahre, N=11), HPN-100-005SE (6- 17 Jahre, N=17), HPN-100-012 (29 Tage- 6 Jahre, N=15) und HPN-100-012SE (29 Tage- 6 Jahre, N=23) HPN-100-007 (6- 17 Jahre; ≥ 18 Jahre, N=60), HPN-100-009 (2 Monate- 2 Jahre, N=10), HPN-100-011 (29 Tage- 17 Jahre; ≥ 18 Jahre, N=88) vorgelegt, die größtenteils Patienten im Alter von 29 Tagen bis 18 Jahren einschlossen. Die Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007 und HPN-100-012SE stellten jeweils Sicherheitserweiterungen der Studien HPN-100-005, HPN-100-006 und HPN-100-012 dar. Alle supportiven Studien wurden primär zur Untersuchung der Sicherheit durchgeführt und erfassten als primären Endpunkt das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Es ist anzumerken, dass sich die supportiven Studien in ihrer Studiendauer unterschieden: Während es sich bei den Studien HPN-100-005 (14 Tage) sowie HPN-100-012 (10 Tage) um Kurzzeitstudien handelt, beobachteten die über einen längeren Zeitraum durchgeführten Studien HPN-100-005SE, HPN-100-007, HPN-100-011, HPN-100-012SE, HPN-100-009 die Langzeiteffekte einer Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen über mindestens 6 Monate bis hin zu 2 Jahren.

Die Ergebnisse zur 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut aus den beiden o.g. Kurzzeitstudien zeigen, dass die Ammoniakkonzentration im Blut unter Therapie mit Glycerolphenylbutyrat im Normalbereich liegt und somit der dem Enzymdefekt zugrundeliegende pathologisch veränderte Ammoniakspiegel stabilisiert wird. Für keine der Studien liegen neben den Laborparametern (u.a. Blutammoniakkonzentration) verwertbare Daten zur Morbidität vor.

Neben der Sicherheit wurde im Rahmen einiger Studien auch die Lebensqualität der Patienten erfasst. Neben dem SF-36 in Studie HPN 100-007 wurde die Lebensqualität in den Studien HPN-100-005, HPN-100-005SE (6-17 Jahre) und für die pädiatrischen Patienten der Studie HPN-100-007 mit dem SF-15 erfasst. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien, wie z. B. der Änderungssensitivität hinsichtlich seiner Validität nicht abschließend beurteilt werden und die Aussagekraft der Ergebnisse zum SF-15 bleibt unklar. Unter den über einen längeren Zeitraum durchgeführten supportiven Studien wurden erwartungsgemäß kumulativ mehr UE erfasst. Hyperammonämie war das am häufigsten registrierte UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Auch der Anteil der Patienten mit SUE lag in den langfristigen Studien deutlich über dem Anteil in der kürzeren pivotalen Studie. Es ist insgesamt festzustellen, dass nicht nur die Gesamtraten der UE und SUE, sondern auch das Spektrum der UE, klassifiziert nach MedDRA (SOC und PT), in den supportiven Studien innerhalb der Altersgruppen variiert.

Die supportiven Studien weisen aufgrund fehlender Kontrollgruppen, einer großen Heterogenität (Krankheitsmanifestation, Endpunkterhebung, Alter, Entwicklungsstatus), einer unvollständigen Aufarbeitung der Endpunkte, der unterschiedlichen Studiendauern sowie Post-hoc Auswertungen ein sehr hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auf. Auch wenn diese supportiven Studien die einzige Datengrundlage für Kinder und Jugendliche darstellen, liefern sie in der Gesamtschau angesichts der genannten methodischen Limitationen für die frühe Nutzenbewertung keine über die durchgeführte RCT hinausgehenden aussagekräftigen Informationen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein „historischer Vergleich“ vorgelegt. Dieser basiert auf einarmigen, supportiven Studien und erfolgte in Form von intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichen. In den eingeschlossenen einarmigen Studien waren bis auf die therapienaiven Säuglinge in der Studie HPN-100-009 alle Patienten zu Baseline unter Natriumphenylbutyrat-Therapie und wurden auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Die Endpunkte wurden entweder retrospektiv zur Baseline (u.a. hyperammonämische Krisen, krankheitsspezifische Symptome) oder als Ausgangszustand zur Baseline (u.a. Lebensqualität) erhoben. Die historischen Vergleiche konnten aufgrund methodischer Limitationen (u.a. hohes Verzerrungspotenzial [Erinnerungsbias, unterschiedliche rückwirkende Erfassungszeiträume, unklare Systematik der Endpunkterhebung], fehlende valide Kontrollgruppe) nicht berücksichtigt werden; auch konnten potenzielle Therapieeffekte nicht von den natürlichen Entwicklungsschritten bei Kindern und Jugendlichen abgegrenzt werden. Darüber hinaus konnte hier kein dramatischer Effekt abgeleitet werden.

Mortalität

In der Studie HPN-100-006 traten weder unter Natriumphenylbutyrat- noch unter Glycerolphenylbutyratbehandlung Todesfälle auf.

Morbidität

24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut

Als Morbiditätsendpunkt wurde in der Erwachsenenstudie die Ammoniakkonzentration im Blut erfasst. Die Ammoniakkonzentration im Blut zur Erfassung von metabolischen Veränderungen in der klinischen Praxis als Verlaufskontrolle der Harnstoffzyklusstörungen (u.a. hyperammonämische Krisen) ist in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert. Die Senkung der pathologisch erhöhten Ammoniakkonzentration im Blut bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für die 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut zeigten sich zu Woche 4 keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Dabei sind hier ggf. auftretende Unterschiede innerhalb des Normbereiches regelhaft irrelevant.

Anzahl und Schweregrad hyperammonämischer Krisen

In der Studie trat während der Behandlungsperiode mit Natriumphenylbutyrat insgesamt eine hyperammonämische Krise vom Schweregrad 3 auf, wohingegen unter Glycerolphenylbutyrat keine hyperammonämische Krise beobachtet wurde. Das Ereignis unter Natriumphenylbutyrat stand im Zusammenhang mit einer Non-Compliance mit der Studienmedikation. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens hyperammonämischer Krisen. Es traten insgesamt nur wenige Ereignisse auf.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Erwachsenen wurde in der pivotalen Studie mithilfe des SF-36 erhoben. Die Erhebung erfolgte in der RCT ausschließlich zur Baseline; im weiteren Studienverlauf wurde der Fragebogen nicht eingesetzt, sodass aus diesen Baselinedaten valide Vergleiche zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat nicht ableitbar sind.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Hinsichtlich der Gesamtraten der SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei ≥ 10 % Inzidenz in einem der Arme) waren in der pivotalen Studie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Glycerolphenylbutyrat (36,4%) vs. Natriumphenylbutyrat (28,9%)) – insbesondere Diarrhö (15,9% vs. 6,7%) und Flatulenz (13,6% vs. 2,2%), Erkrankungen des Nervensystems – vor allem Kopfschmerzen (13,6% vs. 8,9%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,4% vs. 4,4%). Es trat ein UE in Form einer hyperammonämischen Krise mit CTCAE-Grad 3 während der Natriumphenylbutyrat-Medikation auf, alle anderen UE wiesen CTCAE-Grad 1 oder 2 auf.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen aus

einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelt-verblindeten, 4-wöchigen Cross-over-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse dieser pivotalen RCT zeigen in keinem der Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat. Es liegt weder für den Endpunkt 24-Stunden-AUC-Ammoniakkonzentration im Blut noch für den Endpunkt hyperammonämische Krisen ein Unterschied vor. Aufgrund der geringen Anzahl der in der Studie aufgetretenen hyperammonämischen Krisen ist die Relevanz des fehlenden Unterschiedes nicht abschätzbar. In der Studie wurde die Lebensqualität ausschließlich zu Baseline erhoben, sodass sich daraus vergleichende Aussagen nicht ableiten lassen. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Da für Kinder und Jugendliche keine belastbaren Daten vorliegen, können die Effekte von Glycerolphenylbutyrat in dieser Altersgruppe jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Es kann beispielsweise nicht eingeschätzt werden, ob der derzeitige Therapiestandard bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Beeinflussung der Lebensqualität bewirkt.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Glycerolphenylbutyrat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit starken Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der Patientengruppe mit Harnstoffzyklusstörungen eine Abgrenzung nach unzureichender Therapie durch alleinige diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution nicht berücksichtigt, sodass die Obergrenze eine Überschätzung der Patientenzahl darstellt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Die Fachinformation sieht für Glycerolphenylbutyrat eine Dosierung von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag vor.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glycerolphenylbutyrat	3-6x täglich	365	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Untergrenze der Spanne ergibt sich demnach aus der 3x täglichen Gabe der kleinsten möglichen Menge (4,5 ml/ m² KOF/Tag), wohingegen als Obergrenze mit der 6x täglichen Gabe mit der größten Menge (11,2 ml/ m² KOF/Tag) gerechnet wird. Jede Einzeldosis sollte auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (ml/m ² KO/Tag)	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Glycerolphenylbutyrat	4,5- 11,2	25	131,4- 350,4

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glycerolphenylbutyrat	421,89 €	1,77 €	22,75 €	397,37 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 28. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juni 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken