

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

Vom 4. Juli 2019

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	10
4. Verfahrensablauf	10

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

Der Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat wurde am 1. März 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 18. Dezember 2018 hat Glycerolphenylbutyrat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Januar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Glycerolphenylbutyrat mit dem neuen Anwendungsgebiet (Harnstoffzyklusstörungen bei Säuglingen von 0 bis < 2 Monate) eingereicht.

Glycerolphenylbutyrat zur Behandlung der 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 15. April 2019 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 G12-01) 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 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

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

diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution 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:

Für Säuglinge im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäurensubstitution allein nicht behandelt werden können, liegt für Glycerolphenylbutyrat ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Säuglingen im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offenen, einarmigen Studien HPN-100-009, HPN-100-012SO, HPN-100-012SE, HPN-100-014 und S-525-2010 vorgelegt.

Für die Bewertung des Ausmaßes Zusatznutzens wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nur die Studie HPN-100-009 berücksichtigt.

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

Bei der Studie HPN-100-009 handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie der Phase IV ohne Kontrollarm, in der die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat bei Kindern im Alter von bis zu zwei Jahren untersucht wurde. Insgesamt wurden in die Studie: 27 Patienten eingeschlossen, davon 17 Patienten im Alter von < 2 Monaten und 10 Patienten im Alter von \geq 2 Monaten. Bei einem der 17 Patienten im Alter von < 2 Monaten wurde bei Einschluss in die Studie vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation das Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen.

Die Studie besteht aus einer Screeningphase (innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie), einer Umstellungsphase (an den Tagen 1 bis 7) und einer anschließenden Sicherheitsextensionsphase (bis zu 2 Jahre). Während der Umstellungsphase erfolgte die Ein- bzw. Umstellung (von Natriumphanylbutyrat) auf eine Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat. Während der Sicherheitsextensionsphase wurde die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat für mindestens sechs Monate und maximal zwei Jahre untersucht. Als Endpunkte wurden unter anderem die erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat mit kontrolliertem Ammoniak (d. h. keine klinischen Symptome und Ammoniakspiegel < 100 $\mu\text{mol/l}$) und die Rate an hyperammonämischen Krisen während der ersten sechs Monate unter Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erfasst. Die Studie wurde im Zeitraum 2014 bis 2017 in den USA und Kanada durchgeführt.

Da es sich bei der Studie HPN-100-009 um eine Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Vergleichende Aussagen lassen sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns und fehlender indirekter Vergleiche nicht ableiten.

Bezüglich der Studiendaten ist zu beachten, dass sechs Patienten der verbliebenen 16 Patienten im Alter von < 2 Monaten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind und dass davon auszugehen ist, dass der Vitalstatus für diese Kinder anschließend nicht mehr erfasst wurde. Vier der sechs Kinder sind aufgrund einer Lebertransplantation aus der Studie ausgeschieden.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat mit kontrolliertem Ammoniak

Eine erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat mit kontrolliertem Ammoniak basierte auf der Beantwortung einer entsprechenden Frage durch das Prüfpersonal. Für die positive Beantwortung der Frage sollten bei Kindern im Alter von 0 bis < 2 Monate nach mindestens 72 Stunden der kontinuierlichen Ammoniak-Spiegelmessung folgende Kriterien berücksichtigt werden: keine Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie, Ammoniakspiegel < 100 µmol/l, Eignung für die Entlassung aus der stationären Versorgung gemäß der Einschätzung des Prüfpersonals.

Da die in die Studie eingeschlossenen Kinder zum Großteil (n = 10; 62,5 % der Sicherheitspopulation) bereits vor der Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat stabil auf ein anderes Medikament eingestellt waren, wird eine erfolgreiche Umstellung nicht als direkt patientenrelevant angesehen.

Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten bezüglich der Validität der Beantwortung der Fragestellung, da beispielsweise für mehrere der genannten Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie fraglich ist, ob diese bei Kindern < 2 Monaten valide erfasst werden können (u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit). Gleichfalls wird der gemessene Ammoniakspiegel von vielen Faktoren (z.B. zeitlicher Abstand zwischen letzter Nahrungsaufnahme und Messung des Ammoniakspiegels oder starke Beanspruchung der respiratorischen Muskulatur) beeinflusst; es bleibt jedoch unklar, ob die Messung standardisiert erhoben wurde.

Aufgrund der fehlenden eindeutigen Patientenrelevanz und der eingeschränkten Validität werden die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Hyperammonämische Krisen

Hyperammonämische Krisen werden als patientenrelevant eingeschätzt. Es verbleiben jedoch die beim Endpunkt „*Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat mit kontrolliertem Ammoniak*“ genannten Unsicherheiten bezüglich der Erfassung der Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie, sowie der Messung des Ammoniakspiegels.

Während der Studie erlitten insgesamt 5 Kinder mindestens eine hyperammonämische Krise. Alle hyperammonämischen Krisen sind während der Sicherheitsextension aufgetreten. Die Rate an hyperammonämischen Krisen je Kind und Tag beträgt 0,003.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Alle Kinder erlitten während der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), wobei sechs Kinder (37,5 %) während der Studie mindestens ein UE des Schweregrades 3 und elf Kinder (68,8 %) während der Studie mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erlitten

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE des Schweregrades 3 in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" auf. Mit Schweregrad 3 ist nur das UE "Hyperammonämie" bei mehr als einem Kind aufgetreten. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades 4 oder 5 sind nicht aufgetreten. Bei einem Kind führten erhöhte Leberenzymwerte, die als UE des Schweregrades 1 gewertet wurden, zum Abbruch der Studienmedikation und auch zum Ausschluss aus der Studie.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ebenfalls in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" auf. Das am häufigsten aufgetretene SUE bezogen auf Preferred Terms waren "Hyperammonämien. Kein anderes SUE ist bei mehr als einem Kind aufgetreten.

Laut EPAR entspricht das Sicherheitsprofil von Glycerolphenylbutyrat bei Kindern mit einem Alter < 2 Monate grundsätzlich dem bekannten Sicherheitsprofil von Glycerolphenylbutyrat bei älteren Patienten.

Auf Basis der vorliegenden Daten bleibt jedoch unklar, bei wie vielen Kindern welche UE vor Abschluss der ersten zwei Lebensmonate aufgetreten sind.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat für Säuglinge im Alter von 0 bis < 2 Monaten liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen aus der offenen Phase IV Studie HPN-100-009 ohne Kontrollarm und mit hohem Verzerrungspotenzial vor. Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat während des Studienzeitraumes bei insgesamt 5 von 16 Kindern mindestens eine hyperammonämische Krise auf. Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Mortalität und Morbidität ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs nicht möglich. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Nebenwirkungen ist aufgrund des fehlenden Vergleichs ebenfalls nicht möglich.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie 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.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycerolphenylbutyrat bei Säuglingen im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offenen, einarmigen Studien HPN-100-009, HPN-100-012SO, HPN-100-012SE, HPN-100-014 und S-525-2010 vorgelegt. Für die Bewertung des

Ausmaßes des Zusatznutzens wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nur die Studie HPN-100-009 berücksichtigt, da die weiteren Studien Patienten im Alter ≥ 2 Monate untersucht haben bzw. noch keine Ergebnisse aufweisen. Aus der offenen Phase IV Studie HPN-100-009 ohne Kontrollarm und mit hohem Verzerrungspotenzial liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. Der Morbiditätsendpunkt „Erfolgreiche Umstellung auf Glycerolphenylbutyrat mit kontrolliertem Ammoniak“ wird aufgrund seiner fehlenden eindeutigen Patientenrelevanz und der eingeschränkten Validität für die Bewertung nicht berücksichtigt. Unter der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat trat während des Studienzeitraumes bei insgesamt 5 von 16 Kindern mindestens eine hyperammonämische Krise auf. Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Mortalität und Morbidität ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs nicht möglich. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs ebenfalls nicht möglich.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie 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 Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da beispielsweise als Berechnungsgrundlage keine aktuellen Daten für die Anzahl Lebendgeborener verwendet worden sind. Unklar ist auch, inwieweit die ermittelten Inzidenzraten aufgrund der Erhebung in anderen Regionen (z.B. Kanada, USA) und unterschiedlichen Zeiträumen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Sterberaten in den ermittelten Inzidenzraten berücksichtigt worden sind.

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: 4. April 2019):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Die Fachinformation sieht für Glycerolphenylbutyrat eine Dosierung von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag vor. Bei der Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße von Babys im Alter von einem Monat herangezogen (durchschnittliche Körpergröße: Jungen 55,99 cm, Mädchen 54,94 cm, durchschnittliches Körpergewicht: Jungen 4,49 kg, Mädchen 4,2 kg)². Hieraus berechnet sich eine durchschnittliche Körperoberfläche für Jungen und Mädchen im Alter von einem Monat von 0,25m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Untergrenze der Spanne ergibt sich demnach aus der kleinsten möglichen Menge (4,5 ml/m² KOF/Tag), wohingegen als Obergrenze mit der größten Menge (11,2 ml/m² KOF/Tag) gerechnet wird. Jede Einzeldosis sollte auf die nächsten 0,1 ml aufgerundet werden. Die tägliche Gesamtdosis sollte laut Fachinformation in gleiche Mengen unterteilt und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. dreimal bis sechsmal täglich).

Die Therapiekosten wurden beispielhaft für 2 Monate anhand der mittleren KOF von einmonatigen Babys berechnet, auch wenn die individuelle Therapiedauer und/oder die KOF im Laufe abweichend können. Die Therapie wird kontinuierlich verabreicht, die Kosten für Kinder, die über 2 Monate alt sind, sowie die Kosten für Erwachsene wurden jedoch bereits in den Beschlüssen vom 16. August 2018 und vom 29. September 2018 dargestellt.

Die Haltbarkeit des Arzneimittels ist nach dem ersten Öffnen der Flasche auf 14 Tage begrenzt, so dass nach 14 Tagen ein Verwurf zu berücksichtigen ist. Bei der zugrunde gelegten unteren mittleren Dosierung von 1,2 ml/Tag fällt damit alle 14 Tage eine Flasche an.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycerolphenylbutyrat	Kontinuierlich, 3-6 x täglich	60,8	1	60,8

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

² Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Glycerolphenylbutyrat	4,5 ml/m ² /Tag -	1,2 ml -	1,2 ml -	60,8	73,0 ml -
	11,2 ml/m ² /Tag	3 ml	3 ml		182,4 ml

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 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glycerolphenylbutyrat	1,1 g/ml 25ml	289,13 €	1,77 €	0,00 €	287,36 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

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 Unterschiede 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 15. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycerolphenylbutyrat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2019 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 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 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 24. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	22. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2019 19. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken