



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

Beschluss vom: 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 4. Juli 2019
BAnz AT 21.08.2019 B4

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. November 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-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:¹

Studie HPN-100-009: Nicht-kontrollierte, offene Phase IV -Studie²

Endpunkt	Glycerolphenylbutyrat (GPB)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Im Verlauf der Studie wurden keine Todesfälle festgestellt.		
Morbidität		
<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 ^a	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben		
Nebenwirkungen		
UE	16	16 (100)
UE des Schweregrades ≥ 3	16	6 (37,5)
SUE	16	11 (68,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	16	1 (6,3)
UE nach MedDRA^b SOC Preferred Term^c		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2019), sofern nicht anders indiziert.

² Dargestellt sind die Daten von Patienten im Alter von < 2 Monaten bei Studieneinschluss.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16	6 (37,5)
Anämie	16	3 (18,8)
Neutropenie	16	2 (12,5)
Thrombozytopenie	16	2 (12,5)
Thrombozytose	16	2 (12,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	16	2 (12,5)
Plagiozephalie	16	2 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16	4 (25,0)
Fieber	16	2 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	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)
Untersuchungen	16	7 (43,8)
Leberenzym erhöht	16	2 (12,5)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16	10 (62,5)
Hyperammonämie	16	6 (37,5)
Dehydratation	16	3 (18,8)
Metabolische Azidose	16	2 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	16	2 (12,5)
Lethargie	16	2 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16	7 (43,8)
Husten	16	4 (25,0)
Nasenverstopfung	16	2 (12,5)
Schmerzen im Oropharynx	16	2 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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.</p> <p>b) Verwendung von MedDRA Version 19.0.</p> <p>c) Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$.</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: Glycerolphénylbutyrat) 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.

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