

IQWiG-Berichte – Nr. 755

Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-02
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.01.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Astrid Seidl
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Glycerolphenylbutyrat, Harnstoffzyklusstörung – Angeborene, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Glycerol Phenylbutyrate, Urea Cycle Disorders – Inborn, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARG	Arginase 1
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase 1
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HHH-Syndrom	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UCD	Urea Cycle Disorder (Harnstoffzyklusstörung)
UCDC	Urea Cycle Disorders Consortium

1 Hintergrund

Glycerolphenylbutyrat ist ein Arzneimittel zur Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen. Glycerolphenylbutyrat ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stimmungsverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Harnstoffzyklusstörungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Harnstoffzyklusstörung indiziert ist. Dies entspricht der Altersgruppe, um die die Zulassung von Glycerolphenylbutyrat nun erweitert wurde. Dadurch umfasst die Zulassung laut Fachinformation von Glycerolphenylbutyrat [2] nun Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen.

In der Charakterisierung der Zielpopulation führt der pU die folgenden Harnstoffzyklusstörungen auf: Carbamoylphosphat-Synthetase-1[CPS]-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase [OTC]-Mangel, Argininosuccinat-Synthetase[ASS]-Mangel, Argininosuccinat-Lyase[ASL]-Mangel, Arginase-1[ARG]-Mangel und Ornithin-Translokase-Mangel. Die Einschränkung auf die aufgeführten Harnstoffzyklusstörungen entspricht den Angaben in der Zusammenfassung des European public Assessment Report (EPAR) für die Öffentlichkeit [3]. Die gleichen Harnstoffzyklusstörungen werden in der Fachinformation aufgeführt, aus der jedoch nicht zwingend abgeleitet werden kann, dass das Anwendungsgebiet auf die aufgeführten Harnstoffzyklusstörungen eingeschränkt ist. Für die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat dies jedoch keine Konsequenzen, da der pU in der Herleitung keine Einschränkung auf die oben aufgeführten Harnstoffzyklusstörungen vornimmt (siehe Abschnitt 3.1.2).

Gemäß Fachinformation ist die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stellt zusätzlich zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Beschränkung des Patientenalters auf 0 bis < 2 Monate) auch die Herleitung für die GKV-Population ohne Beschränkung des Patientenalters (Angabe des pU: 94 bis 234 Patientinnen und Patienten in der GKV) dar. Die Bewertung der letztgenannten Herleitung war Gegenstand der vorigen Dossierbewertung zu Glycerolphenylbutyrat [4]. Sie ist für die Anwendungsgebietserweiterung in der vorliegenden Dossierbewertung nicht relevant und wird daher nicht kommentiert.

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Anzahlen der Lebendgeborenen

Der pU zieht die vom Statistischen Bundesamt für Deutschland angegebene Anzahl der Lebendgeborenen in den Jahren 2011 (untere Grenze) und 2015 (obere Grenze) [5] heran.

Schritt 2) Multiplikation der Anzahlen aus Schritt 1 mit Inzidenzraten

Aus den Jahren 1991 bis 2013 nennt der pU mehrere Quellen mit Angaben zu geschätzten Inzidenzraten von Harnstoffzyklusstörungen [6-10]. Aus diesen Quellen zieht der pU die Inzidenzraten 1:53 717 (für die untere Grenze) und 1:35 000 (für die obere Grenze) heran und multipliziert sie mit den Anzahlen der Lebendgeborenen aus Schritt 1.

Die Inzidenzrate 1:53 717 entnimmt der pU einer Publikation von Applegarth et al. aus dem Jahr 2000 [6]. Diese Inzidenzrate basiert auf zwischen den Jahren 1974 und 1996 in British Columbia (Kanada) erfassten 966 901 Geburten, von denen in 18 Fällen Harnstoffzyklusstörungen diagnostiziert wurden.

Die Inzidenzrate 1:35 000 entnimmt der pU einer Publikation von Summar et al. aus dem Jahr 2013 [8]. Diese Inzidenzrate basiert auf 6 077 736 Geburten, die zwischen den Jahren 2001 und 2012 in mehreren Bundesstaaten der USA und im Rahmen eines Neugeborenen Screenings erfasst wurden. Das Neugeborenen Screening war jedoch hinsichtlich der Harnstoffzyklusstörungen auf ASS-Mangel und ASL-Mangel beschränkt. 52 Fälle mit diesen Harnstoffzyklusstörungen wurden diagnostiziert, und die zugehörigen Inzidenzraten wurde berechnet. Anschließend wurden die Inzidenzraten weiterer Harnstoffzyklusstörungen geschätzt. Hierzu wurde die Verteilung der Inzidenzen der einzelnen Harnstoffzyklusstörungen bei 590 Patientinnen und Patienten herangezogen, die in einer Studie des Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) [11] identifiziert wurden. Auf Basis der einzelnen Inzidenzraten wurde dann die Inzidenzrate 1:35 000 über alle Harnstoffzyklusstörungen geschätzt.

Schritt 3) Multiplikation der Anzahlen aus Schritt 2 mit GKV-Anteil

Der pU multipliziert die Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil (0,861), den der pU als Quotient aus der Zahl GKV-Versicherter im Jahr 2015 [12] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2015 [13] bildet.

Das Vorgehen des pU ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Darin ist zusätzlich die rechnerische Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Lebendgeborene in Deutschland in den Jahren 2011 (untere Grenze) und 2015 (obere Grenze) (basierend auf Angaben des Statistischen Bundesamts [5])	662 685–737 575
2	von Schritt 1 diejenigen mit Harnstoffzyklusstörung: untere Grenze: $662\,685 * (1 / 53\,717^a) = 12^b$ obere Grenze: $737\,575 * (1 / 35\,000^c) = 21^b$	12 ^b –21 ^b
3	von Schritt 2 diejenigen in der GKV: untere Grenze: $12^b * 0,861^d = 10^b$ obere Grenze: $21^b * 0,861^d = 18^b$	10 ^b –18 ^b
a: geschätzte Inzidenzrate basierend auf Daten zu 966 901 Geburten zwischen den Jahren 1974 und 1996 in British Columbia (Kanada) [6] b: gerundete Angabe des pU c: geschätzte Inzidenzrate basierend auf Daten zu 6 077 736 Geburten zwischen den Jahren 2001 und 2012 in mehreren Bundesstaaten der USA [8] sowie Daten zu 590 Patientinnen und Patienten, die in einer Studie des UCDC identifiziert wurden [11] d: Quotient aus der Zahl im Jahr 2015 GKV-Versicherter [12] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2015 [13] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UCDC: Urea Cycle Disorders Consortium		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig, methodisch jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Anzahl Lebendgeborener nach dem Jahr 2015 unberücksichtigt

Der pU zieht für die obere Grenze der Anzahl der Lebendgeborenen die Daten des Jahrs 2015 heran [5]. Dies begründet er mit den dafür vorliegenden Versichertendaten und Bevölkerungszahlen. Jedoch liegen diese Daten auch für spätere Jahre vor. Es ist unklar, weshalb der pU keine aktuelleren Daten heranzieht. Die Anzahl der Lebendgeborenen kann aktuell abweichen.

Zu Schritt 2)

Unsicherheit: unklare Übertragbarkeit der Inzidenzraten auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Inzidenzraten 1:53 717 und 1:35 000 auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar. Beispielsweise können sich die Inzidenzraten in Abhängigkeit von der Region (Studienpopulationen: British Columbia [Kanada], USA und ggf. weitere) unterscheiden. Auch kann sich die Güte der Diagnostik in unterschiedlichen Erhebungszeiträumen

(Studienpopulationen: Jahre 1979 bis 1996 bzw. 2001 bis 2012 und ggf. weitere) [6,8,11] und somit die geschätzte Inzidenzrate unterscheiden.

Für die Inzidenzrate 1:35 000 besteht eine zusätzliche Unsicherheit: Die Berechnung dieser Inzidenzrate erfolgte u. a. auf Basis von 590 Patientinnen und Patienten [8] einer Studie des UCDC [11]; für die Studienpopulation liegen keine Angaben – beispielsweise zur Methodik der Identifikation der Patientinnen und Patienten – vor. Dadurch ist insbesondere unklar, ob sich die Verteilung der Inzidenzraten bei diesen Patientinnen und Patienten von derjenigen unterscheidet, die für die im Neugeborenencreening erfassten 6 077 736 Geburten vorliegt. Eine davon abweichende Verteilung würde zu einer abweichenden Inzidenzrate führen.

Potenzielle Unterschätzung der oberen Grenze: höhere Inzidenzrate möglich

Der pU führt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) Quellen aus den Jahren 2001 und 1996 an, denen für Harnstoffzyklusstörungen höhere geschätzte Inzidenzraten (1:8000 [14] und 1:8200 [15]) zu entnehmen sind, die der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) jedoch nicht für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heranzieht. Er gibt an, es könne von einer tatsächlich niedrigeren Inzidenz ausgegangen werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Inzidenzrate höher liegt als die vom pU für die obere Grenze herangezogene (1:35 000). In diesem Fall läge in diesem Schritt eine Unterschätzung der oberen Grenze vor.

Potenzielle Überschätzung beider Grenzen: hohe Sterblichkeit nicht adressiert

In den vorliegenden Quellen aus den Jahren 2013 [16], 2014 [17], 2017 [18] und 2018 [19] werden für Neugeborene durch Harnstoffzyklusstörungen bedingte Sterberaten zwischen 25 % und 90 % berichtet. Es ist unklar, inwieweit Sterberaten in den vom pU herangezogenen Inzidenzraten berücksichtigt sind. Beim Einschluss von Neugeborenen, die beispielsweise infolge einer akuten Hyperammonämie versterben, bevor Glycerolphenylbutyrat indiziert ist, liegt eine potenzielle Überschätzung in diesem Schritt vor.

Weitere Einschränkung der Zielpopulation durch das Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat

Das Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat ist insbesondere auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen eingeschränkt, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können [2]. Diese Einschränkung wird vom pU bei seiner Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können, liegt eine potenzielle Überschätzung vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5-Jahres-Periode keinen nennenswerten Anstieg der Inzidenz. Dies begründet er damit, dass es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um einen erblich bedingten Defekt handelt.

Für die Prävalenz geht der pU ebenfalls davon aus, dass die Zahlen stabil bleiben. In Abhängigkeit von der Verfügbarkeit notwendiger Spenderorgane für Lebertransplantationen als einzige bisher bekannte kurative Therapie könnten auch kleinzahlige Veränderungen der Prävalenz möglich sein. Hierzu gibt der pU 5 bis 10 dieser Eingriffe pro Jahr in Deutschland an.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Teilweise liefert der pU Angaben getrennt für die folgenden Populationen:

- Population 1: Patientinnen und Patienten ab Geburt bis < 2 Monate (Behandlungsdauer laut pU: 60 Tage)
- Population 2: Patientinnen und Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate (Behandlungsdauer laut pU: 30 Tage)

In der vorliegenden Bewertung werden – abweichend vom Vorgehen des pU – diese Populationen nicht separat betrachtet. Stattdessen werden die Angaben des pU zur Population 1 für die obere Grenze und zur Population 2 für die untere Grenze der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt an, abhängig vom Lebensmonat der Zielpopulation eine Behandlungsdauer von 60 Tagen für Patientinnen und Patienten ab Geburt bis < 2 Monate (Population 1) sowie 30 Tagen für Patientinnen und Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate (Population 2) zugrunde zu legen.

Die Veranschlagung von 60 Tagen ist als obere Grenze der Behandlungsdauer für die Zielpopulation sinnvoll. Zwar werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation regelhaft über das Alter von 2 Monaten hinaus behandelt, jedoch gehören diese Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 2 Monaten nicht mehr zur Zielpopulation der vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung.

Es ist unklar, weshalb der pU zusätzlich eine Behandlungsdauer von 30 Tagen für Patientinnen und Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate angibt. Der pU schreibt selbst, dass der eigentliche Therapiebeginn u. a. vom Zeitpunkt der Diagnose abhängt und somit auch kürzer sein kann.

Auch ist zunächst abzuklären, ob die Patientinnen und Patienten durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können [2]. Alle diese Faktoren können dazu beitragen, dass die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erst nach einem Lebensalter von 1 Monat eingeleitet wird. Somit kann die Behandlungsdauer bis zum Lebensalter von 2 Monaten auch weniger als 30 Tage betragen.

Insgesamt stellt daher die vom pU angegebene Behandlungsdauer von 30 Tagen für die Zielpopulation eine Überschätzung der unteren Grenze dar. Die vom pU angegebene Behandlungsdauer von 60 Tagen hingegen ist als obere Grenze plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Glycerolphenylbutyrat richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Den Berechnungen des pU liegen die Formeln nach Du Bois [20] aus dem Jahr 1989 sowie Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) [21] aus dem Jahr 2013 zugrunde.

Zwar zieht der pU für seine Berechnungen die in der Fachinformation [2] empfohlene Gesamtdosis von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag korrekt heran. Dennoch ist die vom pU angegebene untere Grenze des Verbrauchs überschätzt und die von ihm angegebene obere Grenze des Verbrauchs unterschätzt. Die Herleitungen des pU zu beiden Grenzen werden im Folgenden getrennt kommentiert.

Untere Grenze des Verbrauchs

Der pU gibt eine untere Grenze des Verbrauchs für eine Behandlungsdauer von 30 Tagen (Population 2) an. Die Behandlungsdauer kann jedoch auch kürzer sein (siehe Abschnitt 3.2.1). Daraus ergibt sich bei Berücksichtigung von Verwurf eine untere Grenze des Verbrauchs von 25 ml (entspricht 1 Flasche). Demnach ist die vom pU angegebene untere Grenze des Verbrauchs mit 36 ml überschätzt.

Obere Grenze des Verbrauchs

Der pU berechnet die obere Grenze des Verbrauchs für eine Behandlungsdauer von 60 Tagen (Population 1), indem er

- für den 1. Lebensmonat die KOF zum Zeitpunkt der Geburt und
- für den 2. Lebensmonat die KOF zum Lebensalter 1 Monat heranzieht.

Es ist jedoch zu beachten, dass im Verlauf beider Lebensmonate die KOF ansteigt. Somit ist die vom pU angegebene obere Grenze des medianen Verbrauchs unterschätzt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Glycerolphenylbutyrat geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.01.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Es ist zu beachten, dass beim Einsatz von Standardpackungen von Glycerolphenylbutyrat Kosten für zusätzlich notwendige Applikationsspritzen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aus den Angaben des pU zu den Populationen 1 und 2 wird für die vorliegende Bewertung die Spanne der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation gebildet. Diese Spanne hängt von der Spanne der Behandlungsdauer ab. Daher wird für die untere Grenze der Jahrestherapiekosten die vom pU für die Population 2 angegebene untere Grenze (874,26 € pro Patientin oder Patient bei einer Behandlungsdauer von 30 Tagen) bewertet. Entsprechend wird für die obere Grenze der Jahrestherapiekosten die vom pU für die Population 1 angegebene obere Grenze (2598,85 € pro Patientin oder Patient bei einer Behandlungsdauer von 60 Tagen) bewertet. Es ist zu beachten, dass die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten insofern fiktiver Natur sind, als dass darin ausschließlich die Kosten für einen Zeitraum von bis zu 2 Monaten berücksichtigt sind. Ab dem Lebensalter von 2 Monaten entstehen weitere Kosten bei fortgesetzter Behandlung, die Patientinnen und Patienten gehören dann jedoch nicht mehr zur Zielpopulation der vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten; der pU gibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für die untere und die obere Grenze der Arzneimittelkosten veranschlagt der pU für die 1. Verordnung 1 Starterpackung (enthält Applikationsspritzen) und für Folgeverordnungen jeweils Standardpackungen (enthalten keine Applikationsspritzen) von Glycerolphenylbutyrat.

Die untere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient ist überschätzt, da der pU für die untere Grenze einen zu hohen Verbrauch veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Überschätzung ist unabhängig davon, ob eine Starter- oder Standardpackung veranschlagt wird.

Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient ist unterschätzt, da der pU für die obere Grenze einen zu niedrigen medianen Verbrauch veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.2). Zusätzlich ist zu beachten, dass bei Verordnungen von Standardpackungen weitere Kosten durch den dann notwendigen separaten Erwerb von Applikationsspritzen entstehen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet nicht, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine tragende Rolle spielen werden. Er gibt an, die Therapieeinstellung erfolge stationär. Die Fortsetzung der Behandlung könne ambulant erfolgen. Laut pU lassen die vorliegenden Daten keine verlässliche quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile zu.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Dies hat folgende maßgebliche Gründe:

- potenzielle Unterschätzung der oberen Grenze, da eine höhere Inzidenzrate von Harnstoffzyklusstörungen möglich ist,
- Unsicherheit wegen unklarer Übertragbarkeit der Inzidenzraten auf den deutschen Versorgungskontext und
- potenzielle Überschätzung sowohl der unteren als auch der oberen Grenze durch
 - nicht adressierte hohe Sterblichkeit und
 - Einschluss von Kindern, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können.

Die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist überschätzt, da der pU für die untere Grenze einen zu hohen Verbrauch veranschlagt.

Die vom pU angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten ist unterschätzt, da der pU für die obere Grenze einen zu niedrigen medianen Verbrauch veranschlagt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Glycerolphenylbutyrat wird angewendet als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders [UCDs]) einschließlich Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom [HHH-Syndrom]), die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Glycerolphenylbutyrat muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten sowie auf die zugehörigen Kosten der Therapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Glycerolphenylbutyrat	Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen ^b , die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können	10–18 ^c	Die Spanne ist mit Unsicherheit behaftet aus folgenden maßgeblichen Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ potenzielle Unterschätzung der oberen Grenze, da eine höhere Inzidenzrate von Harnstoffzyklusstörungen möglich ist, ▪ Unsicherheit wegen unklarer Übertragbarkeit der Inzidenzraten auf den deutschen Versorgungskontext und ▪ potenzielle Überschätzung sowohl der unteren als auch der oberen Grenze durch <ul style="list-style-type: none"> ▫ nicht adressierte hohe Sterblichkeit und ▫ Einschluss von Kindern, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können.
<p>a: Angaben des pU b: 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-Syndrom]) c: Für die GKV-Population ohne Beschränkung des Patientenalters gibt der pU eine Anzahl von 94 bis 234 Patientinnen und Patienten an. Die Bewertung der Herleitung dieser Anzahl war Gegenstand der vorigen Dossierbewertung zu Glycerolphenylbutyrat [4]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Glycerolphenylbutyrat	Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen ^b , die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können	874,26 ^c . ^d –2598,85 ^c . ^e	<ul style="list-style-type: none"> ▪ untere Grenze der Arzneimittelkosten: überschätzt, da der pU einen zu hohen Verbrauch veranschlagt ▪ obere Grenze der Arzneimittelkosten: unterschätzt, da der pU einen zu niedrigen medianen Verbrauch veranschlagt ▪ Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Es ist zu beachten, dass beim Einsatz von Standardpackungen Kosten für zusätzlich notwendige Applikationsspritzen anfallen.
<p>a: Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Es ist zu beachten, dass die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten insofern fiktiver Natur sind, als dass darin ausschließlich die Kosten für einen Zeitraum von bis zu 2 Monaten berücksichtigt sind. Ab dem Lebensalter von 2 Monaten entstehen weitere Kosten bei fortgesetzter Behandlung, die Patientinnen und Patienten gehören dann jedoch nicht mehr zur Zielpopulation der vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung.</p> <p>b: 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-Syndrom])</p> <p>c: bei 1 Starterpackung für die 1. Verordnung und für Folgeverordnungen jeweils Standardpackungen</p> <p>d: untere Grenze vom pU angegeben für Patientinnen und Patienten ab Monat 1 bis < 2 Monate (Behandlungsdauer laut pU: 30 Tage)</p> <p>e: obere Grenze vom pU angegeben für Patientinnen und Patienten ab Geburt bis < 2 Monate (Behandlungsdauer laut pU: 60 Tage)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Sobi. RAVICTI: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency. Ravicti: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit [online]. 01.2019 [Zugriff: 13.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ravicti-epar-summary-public_de.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-04 [online]. 28.05.2018 [Zugriff: 22.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 630). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-04_Glycerolphenylbutyrat_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. Veränderung der Zahl der Lebendgeborenen zum jeweiligen Vorjahr [online]. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneDifferenz.html>.
6. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105(1): e10.
7. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140(3): 321-327.
8. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 110(1-2): 179-180.
9. Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008; 97(10): 1412-1419.
10. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 1991; 39(2): 228-229.
11. Seminara J, Tuchman M, Krivitzky L, Krischer J, Lee HS, Lemons C et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: the Urea Cycle Disorders Consortium. *Mol Genet Metab* 2010; 100(Suppl 1): S97-S105.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 02.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
14. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW et al (Ed). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. S. 1909-1963.
15. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43: 127-170.
16. Regier DS, Lanpher B, Summar ML. Urea cycle disorders and epilepsy. In: Pearl PL (Ed). *Inherited metabolic epilepsies*. New York: Demos Medical Publishing; 2013. S. 127-136.
17. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 127-130.
18. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders: cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 111.
19. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen [online]. 31.05.2018 [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>.
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311.
21. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy D, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.