



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's GRAVENHAGE

2017041051

Datum 12 september 2017  
Betreft GVS rapport 17/07 glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. P. Pasman

**Onze referentie**  
2017041051

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 augustus 2017 (CIBG-17-04956) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of glycerolfenylbutyraat (Ravicti®), vloeistof voor oraal gebruik, kan worden opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt plaatsing aan in cluster 0A16AXAO V, waarin opgenomen Ammonaps® en Pheburane®, geneesmiddelen met natriumfenylbutyraat als werkzame stof. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen. De genoemde producten bevatten beide natriumfenylbutyraat, een structuuranaloog van glycerolfenylbutyraat.

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) is beschikbaar als vloeistof voor oraal gebruik. Elke ml vloeistof bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat. Dit komt overeen met een dichtheid van 1,1 g/ml.

Glycerolfenylbutyraat is geregistreerd voor de aanvullende chronische behandeling van volwassenen en kinderen  $\geq 2$  maanden oud met ureumcyclusstoornissen (UCD)\* die niet kunnen worden behandeld met alleen een eiwitarm dieet en/of aminozuursuppletie.

Glycerolfenylbutyraat moet worden gebruikt met een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, voedingssupplementen (bijv. essentiële aminozuren, arginine, citrulline, eiwitvrije caloriesupplementen).  
De aanbevolen dagdosis ligt tussen 4,5 ml/m<sup>2</sup> en 11,2 ml/m<sup>2</sup> [5,3 g/m<sup>2</sup> – 12,4 g/m<sup>2</sup>].

\* Glycerolfenylbutyraat is geregistreerd voor ureumcyclusstoornissen (UCD) waaronder deficiënties in carbamoylfoosfaatsynthase I (CPS), ornithinecarbamoyltransferase (OTC), argininosuccinaatsynthetase (ASS), argininosuccinaatlyase (ASL), arginase I (ARG) en ornithinetranslocasedeficiënt hyperornithinemie-hyperammoniëmie-homocitrullinemie (HHH)-syndroom

### **Uitkomstbeoordeling**

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met natriumfenylbutyraat. Ammonaps® en Pheburane®, beide met natriumfenylbutyraat als werkzaam bestanddeel, zijn reeds opgenomen in het GVS cluster 0A16AXAO V .

De World Health Organisation (WHO) heeft geen DDD voor glycerolfenylbutyraat vastgesteld. De DDD van natriumfenylbutyraat is wel vastgesteld en bedraagt 20,0 g/dag. Op basis van de in de SmPC aangegeven vaste omrekeningsfactor voor de DDD van natriumfenylbutyraat bedraagt de standaarddosering van glycerolfenylbutyraat 18,92 g/dag (dit komt overeen met 17,2 ml/dag Ravicti® 1,1 g/ml).

### **Advies**

Op grond van bovenstaande kan glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A16AXAO V met een standaarddosering van 18,92 g/dag hetgeen overeenkomt met 17,2 ml/dag Ravicti® 1,1 g/ml.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 17/07  
glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen in het kader van marginale toetsing voor plaatsing op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        8 september 2017  
Status        DEFINITIEF



## Colofon

Zaaknummer	2017029164
Versienummer	
Volgnummer	2017033947
Opdrachtgever	Ministerie van VWS
Contactpersoon	mevr. P. Pasman, Plv. secretaris WAR, commissie Geneesmiddelen +31 (0)20 797 8026
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Zorg II



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—11
- 2.3 Standaarddosering—11
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—11

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—13**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—15**

#### **5 Literatuur—17**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies met glycerolfenylbutyraat—19**

#### **Bijlage 2: Gunstige effecten met glycerolfenylbutyraat in vergelijking met natriumfenylbutyraat—21**

#### **Bijlage 3: Ongunstige effecten met glycerolfenylbutyraat in vergelijking met natriumfenylbutyraat<sup>5</sup>—22**





## 1 Inleiding

In de brief van 14 augustus 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel glycerolfenylbutyraat (Ravicti®).

### 1.1 Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

#### *Samenstelling*

Ravicti® bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat per ml vloeistof voor oraal gebruik.<sup>1</sup>

#### *Geregistreerde indicatie*

Aanvullende chronische behandeling van ureumcyclusstoornissen (UCD) en HHH-syndroom bij volwassenen en kinderen  $\geq 2$  maanden, die niet kunnen worden behandeld met alleen een eiwitarm dieet en/of aminozuursuppletie.<sup>1</sup>

#### *Dosering*

De aanbevolen dagdosis ligt tussen 4,5 ml/m<sup>2</sup> en 11,2 ml/m<sup>2</sup> [5,3 g/m<sup>2</sup> – 12,4 g/m<sup>2</sup>].<sup>1</sup> De totale dagdosis moet worden verdeeld in gelijke porties, verspreid over de dag in te nemen bij elke voedselinname (3-6 x per dag). Bij overschakeling van natriumfenylbutyraat naar glycerolfenylbutyraat moet de dosis omgerekend worden.<sup>1</sup> Begindosering bij patiënten die nooit fenylbutyraat hebben gebruikt:

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dag bij lichaamsoppervlak (BSA) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/dag bij lichaamsoppervlak (BSA)  $\geq 1,3$  m<sup>2</sup>

Ravicti® dient te worden voorgeschreven door een arts met ervaring in behandeling van UCD's. De dagelijkse dosis moet op individuele basis worden aangepast.<sup>1</sup>

#### *Eigenschappen*

Glycerolfenylbutyraat is een derivaat van natriumfenylbutyraat, waarbij het werkzame deel van de verbinding, fenylbutyraat, gekoppeld is aan een glycerolhoofdketen tot een korte-keten triglyceride. Lipase in het spijsverteringsstelsel hydrolyseert glycerolfenylbutyraat tot fenylbutyraat en glycerol. Natriumfenylbutyraat, eventueel in combinatie met natriumbenzoaat, geldt als standaardbehandeling bij chronische ureumcyclus-stoornissen, toegevoegd aan ondersteunende zorg, bestaande uit een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen. Doel van de behandeling is verlaging van de verhoogde ammoniumplasma-concentratie. Natriumfenylbutyraat biedt een alternatieve route voor stikstofuitscheiding door oxidatie tot fenylacetaat en dient als prodrug. Het fenylacetaat conjugeert met glutamine tot fenylacetylglutamine en wordt via de urine uitgescheiden. Fenylacetylglutamine is op molair vlak vergelijkbaar met ureum, beide bevatten twee stikstof atomen. Toevoeging van natriumfenylbutyraat aan ondersteunende zorg doet het aantal hyperammoniëmische episoden verder dalen. Door het voorkómen van hyperammoniëmische encefalopathie lijken de bij de meeste patiënten lage cognitieve prestaties relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.<sup>1,2,3,4</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) stelt dat glycerolfenylbutyraat onderling vervangbaar is met natriumfenylbutyraat, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster **0A16AXAOV**, samen met Ammonaps® en Pheburane®, geneesmiddelen met natriumfenylbutyraat als werkzame stof.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van glycerolfenylbutyraat is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Voor de indicatie aanvullende therapie in de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen (UCD's) veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase, ornithinetranscarbamylase of argininosuccinaatsynthetase zijn de geneesmiddelen Ammonaps® en Pheburane® met natriumfenylbutyraat al geregistreerd en in het GVS opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0A16AXAOV.

Glycerolfenylbutyraat heeft als ATC-code A16AX09 en behoort, evenals natriumfenylbutyraat, tot de farmacotherapeutische groep A16AX 'Diverse maagdarmkanaal- en middelen bij metabole aandoeningen'.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen. De genoemde producten bevatten beide natriumfenylbutyraat, een structuuranalogon van glycerolfenylbutyraat.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De twee geneesmiddelen met natriumfenylbutyraat die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A16AXAOV zijn beide, evenals glycerolfenylbutyraat, geïndiceerd voor de indicatie 'behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen ten gevolge van deficiënties in CPS, OTC en ASS (specifieke enzymen). Glycerolfenylbutyraat is vanwege de specifieke registratie voor ureumcyclusstoornissen ten gevolge van deficiënties in de enzymen CPS, OTC, ASS, ASL of ARG en de indicatie ornithinetranslocasedeficiënt hyperornithinemie-hyperammoniëmie-homocitrullinemie (HHH)-syndroom iets breder geregistreerd dan de twee producten met natriumfenylbutyraat. Deficiënties in CPS, OTC en ASS zijn echter verreweg de meest voorkomende deficiënties en vormen dan ook de hoofdindicatie van de drie geneesmiddelen. Daarnaast wordt fenylbutyraat off-label toegepast bij de niet-specifieke geregistreerde deficiënties die leiden tot ureumcyclusstoornissen.<sup>1,2,3,5</sup>

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De twee geneesmiddelen met natriumfenylbutyraat die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A16AXAOV hebben een orale toedieningsvorm (tablet, granulaat). Ook glycerolfenylbutyraat heeft een orale toedieningsweg (vloeistof).<sup>1,2,3</sup>

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel natriumfenylbutyraat (Ammonaps® en Pheburane®) als glycerolfenylbutyraat zijn bestemd voor behandeling van volwassenen en kinderen.<sup>1,2,3</sup>

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van glycerolfenylbutyraat ten opzichte van natriumfenylbutyraat. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### *Gunstige effecten*

Voor de beoordeling van de gunstige effecten van glycerolfenylbutyraat ten opzichte van natriumfenylbutyraat zijn beschikbaar: resultaten van de relevante korte termijn fase 3 (pivotal) HPN-100-006 studie en de gepoolde analyses van enkele ondersteunende korte termijn fase 2 studies.<sup>5,6,7</sup> Daarnaast zijn de gepoolde analyses van lange termijn studies beschikbaar (zie **Bijlage 1**).

#### Opzet van HPN-100-006<sup>6</sup>

In studie HPN-100-006 werden 44 volwassen patiënten met ureumcyclusstoornissen (CPS, OTC en ASS) geïnccludeerd. De patiënten waren allen voorafgaand aan de behandeling ingesteld op onderhoudsbehandeling met natriumfenylbutyraat. De patiënten werden gerandomiseerd naar driemaal daagse behandeling met glycerolfenylbutyraat + placebo of behandeling met natriumfenylbutyraat + placebo. De dosering was hierbij equivalent aan de dosering natriumfenylbutyraat waarop de patiënten voorafgaand aan de studie al waren ingesteld. Voor glycerolfenylbutyraat komt dit overeen met een dosering resulterend in eenzelfde hoeveelheid fenylbutyraat die in vivo wordt afgegeven. Na twee weken behandeling volgde een switch naar de andere behandeling. Aan het eind van beide tweewekelijkse periodes (dag 14 en dag 28) werden bij patiënten 24 uur lang bloed- en urinemonsters afgenomen en werd de ammoniakspiegel in het bloed bepaald.

Het primaire eindpunt was 24 uren hoeveelheid bloedammoniak ( $AUC_{0-24}$ ) op dag 14 en dag 28. Er is sprake van non-inferioriteit indien de bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI95%) van het verschil in  $AUC_{0-24}$  tussen glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat  $\leq 1,25$  is. Van superioriteit is sprake indien de bovenste grens van het BI95%  $< 1$  is.

#### Resultaten HPN-100-006<sup>5,6,10</sup>

Op het primaire eindpunt gemiddelde 24 uren hoeveelheid bloedammoniak ( $AUC_{0-24}$ ) was bij behandeling met glycerolfenylbutyraat de waarde circa 11% lager dan bij behandeling met natriumfenylbutyraat. De  $AUC_{0-24}$  bedroeg in de ITT-populatie respectievelijk 866  $\mu\text{mol h/L}$  (+/-661) en 977  $\mu\text{mol h/L}$  (+/- 865). Het verschil tussen glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat (verhouding van de geometrische gemiddelden) bedroeg 0,91 ( $p= 0,315$ ; BI95%: 0,799, 1,034). Omdat de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval ruimschoots onder de non-inferioriteitsmarge van 1,25 lag (1,034) is glycerolfenylbutyraat niet inferieur aan natriumfenylbutyraat. (zie **Bijlage 2**).

Ook de individuele resultaten van de pediatrische studies HPN-100-005 en HPN-100-012 en de studie UP 1204-003 toonden non-inferioriteit aan van het effect van glycerolfenylbutyraat in vergelijking met dat van natriumfenylbutyraat op het primaire eindpunt AUC<sub>0-24</sub> (24-uurs blootstelling aan ammoniak) (zie **Bijlage 2**). Uit de gepoolde analyse van de vier studies HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012 en UP 1204-003 bleek een statistisch significant verschil in het voordeel van glycerolfenylbutyraat met betrekking tot controle van de AUC<sub>0-24</sub> (774,11 vs. 991,19 µmol·h/L, gemiddeld 178,99 µmol·h/L; p = 0,004 in ITT-populatie (n=78)). Het 24-uurs profiel was in alle vier de studies vergelijkbaar met consistent lagere ammoniakwaarden in de late middag en gedurende de nacht bij behandeling met glycerolfenylbutyraat. Omdat de studies HPN-100-005, HPN-100-012 en UP 1204-003 fase 2 studies zijn en elk van de vier studies patiënten uit verschillende leeftijdscategorieën heeft onderzocht kan geen superioriteit uit de gepoolde analyse worden geconcludeerd. Wel werd de non-inferioriteit van glycerolfenylbutyraat in elk van de afzonderlijke vier studies aangetoond.<sup>5</sup>

#### Lange termijn open extensiestudies<sup>5,6,7</sup>

Uit de analyse van de lange termijn extensiestudies HPN-100-005 SE en HPN-100-012 SE en HPN-100-007 bleek dat gedurende 12 maanden behandeling met glycerolfenylbutyraat de gemiddelde ammoniakplasmawaarden bij elk maandelijks bezoek binnen normale grenzen voor zowel kinderen als volwassenen waren. Hieruit kan geconcludeerd worden dat glycerolfenylbutyraat ook op de lange termijn zijn effect behoudt ten aanzien van de beheersing van de ammoniakblootstelling.

Conclusie: de gunstige effecten van glycerolfenylbutyraat komen overeen met die van natriumfenylbutyraat.

#### *Ongunstige effecten*

De beoordeling van de ongunstige effecten van glycerolfenylbutyraat ten opzichte van natriumfenylbutyraat baseert zich op de resultaten van de pivotal RCT (HPN-100-06), en op een gepoolde veiligheidsanalyse van alle korte termijn studies. Hieruit bleek dat 53,8% (43/80) respectievelijk 38,8% (33/85) van de patiënten die glycerolfenylbutyraat respectievelijk natriumfenylbutyraat namen, ten minste één bijwerking ondervonden. Aan de studiemedicatie gerelateerde bijwerkingen traden op bij 33,8% resp. 25,9% van de patiënten die glycerolfenylbutyraat resp. natriumfenylbutyraat gebruikten. De meest voorkomende bijwerking bij glycerolfenylbutyraat op basis van de gepoolde korte termijn veiligheidsanalyse was flatulentie (10,0%). Bij natriumfenylbutyraat kwam misselijkheid het meest voor (8,2%). De meest vaak gerapporteerde studiemedicatiegerelateerde bijwerkingen bij glycerolfenylbutyraat waren diarree en hoofdpijn (beide 8,8%). De meeste bijwerkingen werden als mild bestempeld. Tijdens de korte termijn vergelijkende studie trad één ernstige bijwerking op bij de met glycerolfenylbutyraat behandelde patiënten (een geval van gastro-enteritis) en twee bij de met natriumfenylbutyraat behandelde patiënten (twee hyperammoniemische episodes).

Er traden geen sterfgevallen gedurende de korte termijn studies. Geen patiënt staakte de behandeling met glycerolfenylbutyraat als gevolg van bijwerkingen; bij fenylbutyraat staakten twee patiënten de behandeling als gevolg van te hoge ammoniakspiegels. Het veiligheidsprofiel van glycerolfenylbutyraat dat blijkt uit de gepoolde analyse van de korte termijn gecontroleerde studies is vergelijkbaar met het profiel uit de korte termijn pivotal RCT (HPN-100-006).<sup>5,6,8,9,10</sup>

In de lange termijn studies met glycerolfenylbutyraat (ongecontroleerd) traden in totaal 26 ernstige bijwerkingen op binnen een studiepopulatie van 100 patiënten. 18 van deze bijwerkingen hadden betrekking op het optreden van een hyperammoniemische episode.

Geen van de ernstige bijwerkingen werd door de onderzoeker gerelateerd aan de behandeling met glycerolfenylbutyraat.

Vijf van 100 patiënten ondervonden een bijwerking die tot het al dan niet tijdelijk staken van de behandeling leidde. Drie van deze vijf patiënten hadden een bijwerking welke aan de behandeling werd gerelateerd. Bij deze drie patiënten werd de dosering glycerolfenylbutyraat gereduceerd. Het betrof in twee van de drie gevallen patiënten die niet deelnamen aan de korte termijn switch studies en voor de start van de studie nog niet eerder met glycerolfenylbutyraat waren behandeld. Zij ondervonden verbetering van hun symptomen na een dosisreductie.

**Bijlage 3** geeft de ongunstige effecten van glycerolfenylbutyraat en fenylbutyraat weer.

Conclusie: de ongunstige effecten van glycerolfenylbutyraat komen overeen met die van fenylbutyraat.

#### *Afweging gunstige en ongunstige effecten*

In een gecontroleerde, gerandomiseerde korte termijn studie bij volwassen patiënten met alle vormen van ureumcyclusstoornissen is aangetoond dat de behandeling met glycerolfenylbutyraat in plaats van natriumfenylbutyraat resulteert in een lagere 24-uurs ammoniakblootstelling in het bloed, een lagere maximale ammoniakplasmaconcentratie en een lagere glutaminespiegel. Met uitzondering van de glutaminespiegel waren deze verschillen echter niet statistisch significant en was er op het primaire eindpunt sprake van non-inferioriteit. De resultaten van de overige korte termijn switchstudies met zowel pediatrische als volwassen patiënten met ureumcyclusstoornissen waren in lijn met de hiervoor genoemde RCT. Ten aanzien van de ongunstige effecten zijn er kleine verschillen in het bijwerkingenprofiel. Bij de behandeling met glycerolfenylbutyraat komen relatief vaker klachten in het onderste deel van het spijsverteringskanaal (diarree en flatulentie) voor. Bij behandeling met natriumfenylbutyraat is met name sprake van klachten in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal, namelijk discomfort in de buik en de mond, dyspepsie en misselijkheid.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat, werkzaam bestanddeel van de twee andere geneesmiddelen in het GVS cluster **0A16AXAOV**.

#### *Toepasbaarheid*

De toepasbaarheid van glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat komt grotendeels overeen. In tegenstelling tot natriumfenylbutyraat wordt het gebruik van glycerolfenylbutyraat bij kinderen < 2 maanden niet aanbevolen. De veiligheid en de werkzaamheid van glycerolfenylbutyraat zijn voor deze leeftijdsgroep nog niet vastgesteld. De ervaring met glycerolfenylbutyraat bij ouderen (> 65 jaar) is beperkt en glycerolfenylbutyraat dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij deze patiëntencategorie. Ook is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van glycerolfenylbutyraat en geneesmiddelen die lipase remmen.<sup>1,2,3,4</sup>

Conclusie: ondanks beperkte verschillen in toepasbaarheid bij specifieke patiëntengroepen zijn glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat even breed toepasbaar.

#### *Gebruiksgemak*

De toedieningswijze en toedieningsfrequentie van glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat zijn vergelijkbaar. Natriumfenylbutyraat bestaat in de vorm van granulaat en van tabletten, glycerolfenylbutyraat is beschikbaar als drank.

Het granulaat en de drank zijn beide goed te doseren. Door toevoegingen zijn beide geneesmiddelen smaak gemaskeerd of bijna-smaakloos.<sup>1,2,3,4</sup>

Conclusie: op basis van vergelijkbare toedieningswijze en toedieningsfrequentie van glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat is het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde.

#### *Ervaring*

Natriumfenylbutyraat (Ammonaps®) is sinds 2006 in Europa beschikbaar. Ervaring met natriumfenylbutyraat is er sinds begin jaren 80 vorige eeuw (VS). De zeldzaamheid van ureumcyclusstoornissen maakt ervaring in Nederland niet heel ruim. Glycerolfenylbutyraat is geregistreerd in 2015 en kent per definitie een beperkte ervaring.<sup>1,2</sup>

Conclusie: met natriumfenylbutyraat (Ammonaps® en Pheburane®) bestaat meer ervaring dan met glycerolfenylbutyraat. Aangezien de werkzame stof gelijk is kan gesteld worden dat de ervaring overeenkomstig is.

Conclusie: Op basis van de gunstige en ongunstige effecten, de ervaring, toepasbaarheid en het gebruiksgemak is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat (Ammonaps® en Pheburane®).

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) is onderling vervangbaar met de andere twee geneesmiddelen in het GVS cluster **0A16AXAOV**, Ammonaps® en Pheburane®, beide met natriumfenylbutyraat als werkzaam bestanddeel.

## **2.3 Standaarddosering**

De World Health Organisation (WHO) heeft geen DDD voor glycerolfenylbutyraat vastgesteld. De DDD van natriumfenylbutyraat is wel vastgesteld en bedraagt 20,0 g/dag. De in de klinische studies gebruikte dosering voor glycerolfenylbutyraat was equivalent aan de dosering natriumfenylbutyraat waarop de patiënten voorafgaand aan de studie waren ingesteld (op basis van een vaste omrekeningsfactor tussen natriumfenylbutyraat en glycerolfenylbutyraat). De op deze manier berekende dosis glycerolfenylbutyraat resulteert in vivo in eenzelfde hoeveelheid fenylbutyraat als beschikbaar komt bij behandeling met natriumfenylbutyraat. De EMA schrijft het gebruik van de omrekeningsfactor voor bij switchen tussen natriumfenylbutyraat en glycerolfenylbutyraat.<sup>1,5</sup>

Op basis van de omrekeningsfactor en de DDD van natriumfenylbutyraat bedraagt de standaarddosering van glycerolfenylbutyraat 18,92 g/dag (dit komt overeen met 17,2 ml/dag Ravicti® 1,1 g/ml).<sup>5</sup>

## **2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster **0A16AXAOV**.





### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster **0A16AXAOV** met fenylbutyraat. De voorgestelde dagdosering bedraagt 18,92 g glycerolfenylbutyraat per dag (op basis van een omrekeningsfactor tussen natriumfenylbutyraat en glycerolfenylbutyraat). De standaarddosis van glycerolfenylbutyraat kan daarmee worden gesteld op 18,92 g/dag hetgeen overeenkomt met 17,2 ml/dag Ravicti® 1,1 g/ml.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

Glycerolfenylbutyraat, een derivaat van natriumfenylbutyraat, kan als alternatief voor natriumfenylbutyraat worden ingezet bij de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen. Natriumfenylbutyraat, eventueel in combinatie met natriumbenzoaat, geldt als standaardbehandeling bij chronische ureumcyclusstoornissen, toegevoegd aan ondersteunende zorg, bestaande uit een eiwitarm dieet en aminozuursupplementen. Doel van de behandeling is verlaging van de verhoogde ammoniumplasmaconcentratie. Door het voorkómen van hyperammoniëmisches encefalopathie lijken de bij de meeste patiënten lage cognitieve prestaties relatief stabiel te blijven. Een deel van de patiënten zal ondanks behandeling achteruit blijven gaan.



## 5 Literatuur

- 1 Samenvatting van de productkenmerken glycerolfenylbutyraat (Ravicti®); EMA London; 10-02-2017
- 2 Samenvatting van de productkenmerken natriumfenylbutyraat (Ammonaps®); EMA London; 14-12-2016
- 3 Samenvatting van de productkenmerken natriumfenylbutyraat (Pheburane®); EMA London; 14-07-2016
- 4 CFH-rapport 12/04: natriumfenylbutyraat (Ammonaps®); College voor zorgverzekeringen Diemen; 6 februari 2012
- 5 European Public Assessment report Ravicti®. EMA London; 24-09-2015
- 6 Diaz GA, Krivitzky LS, Lee B. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2171-9. doi: 10.1002/hep.26058. Epub 2013 Jan 3.
- 7 Berry SA, Lichter-Konecki U, Lee B. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2014 May;112(1):17-24. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.007. Epub 2014 Feb 21.
- 8 Lee B, Rhead W, Berry SA. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Mol Genet Metab*. 2010 Jul;100(3):221-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.014. Epub 2010 Mar 23.
- 9 Lichter-Konecki U, Diaz GA, Rhead W. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab*. 2011 Aug;103(4):323-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.013. Epub 2011 May 5
- 10 Smith W, Diaz GA, Lee B. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1228-34, 1234.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.084. Epub 2013 Jan 13.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies met glycerolfenylbutyraat

<b>Studie, eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie /vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Follow-up</b>
HPN-100-006 Diaz et al 2013 [6]	Gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd, gekruiste opzet Cruciale fase 3 studie Non-inferioriteit ITT	44/45	Volwassen patiënten met ureumcyclus-stoornissen ≥18 jaar	GlycPBA + PCB / NaPBA + PCB  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: AUC <sub>0-24</sub> bloedammonium op t=14 en 28 dgn Secundair: veiligheid*	28 dgn (2x14 dgn)
UP 1204-003 Lee 2010 [8]	Niet-gerandomiseerd, open label, gecontroleerd, vaste volgorde (switch studie) Ondersteunende fase 2 studie	10/14	Volwassen patiënten met ureumcyclus-stoornissen ≥18 jaar	GlycPBA / NaPBA  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: Veiligheid (primair) Secundair: werkzaamheid	14 dgn (2x7 dgn)
HPN-100-005 Lichter-Konecki 2011 [9]	Niet-gerandomiseerd, open label, gecontroleerd, vaste volgorde (switch studie) Ondersteunende fase 2 pediatrische studie	11/11	Pediatrische patiënten met ureumcyclus-stoornissen ≥6jaar en <18 jaar	GlycPBA / NaPBA  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: Veiligheid (primair) Secundair: werkzaamheid	14 dgn (2x7 dgn)
HPN-100-012 Smith 2013 [10]	Niet-gerandomiseerd, open label, gecontroleerd, vaste volgorde (switch studie) Ondersteunende fase 2 pediatrische studie	15/15	Pediatrische patiënten met ureumcyclus-stoornissen ≥29 dagen - <6 jaar	GlycPBA / NaPBA  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: Veiligheid (primair) Secundair: werkzaamheid en farmacokinetiek	10 dgn
HPN-100-007 (extensie van	Ongecontroleerde lange termijn extensie Fase 3 studie	60	Volwassen en pediatrische patiënten	GlycPBA	Veiligheid	12 maanden

HPN-100-006) [5,6]			met ureumcyclus- stoornissen	Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA		
HPN-100-005 SE (extensie van HPN-100-005) [5,6]	Ongecontroleerde lange termijn extensie Fase 2 studie	17	Pediatische patiënten met ureumcyclus- stoornissen ≥6jaar en <18 jaar	GlycPBA  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: Veiligheid (primair) Secundair: werkzaamheid	12 maanden
HPN-100-012 SE (extensie van HPN-100-012) [5]	Ongecontroleerde lange termijn extensie Fase 2	23	Pediatische patiënten met ureumcyclus- stoornissen ≥29 dagen - <6 jaar	GlycPBA  Dosering obv SmPC NaPBA met omrekening voor GlycPBA	Primair: Veiligheid (primair) Secundair: werkzaamheid	12 maanden

GlycPBA : glycerolfenylbutyraat

\* : max bloedammoniakwaarden; % bloedammoniakwaarden > ULN; aantal en ernst hyperammoniemische episodes

NaPBA: : natriumfenylbutyraat

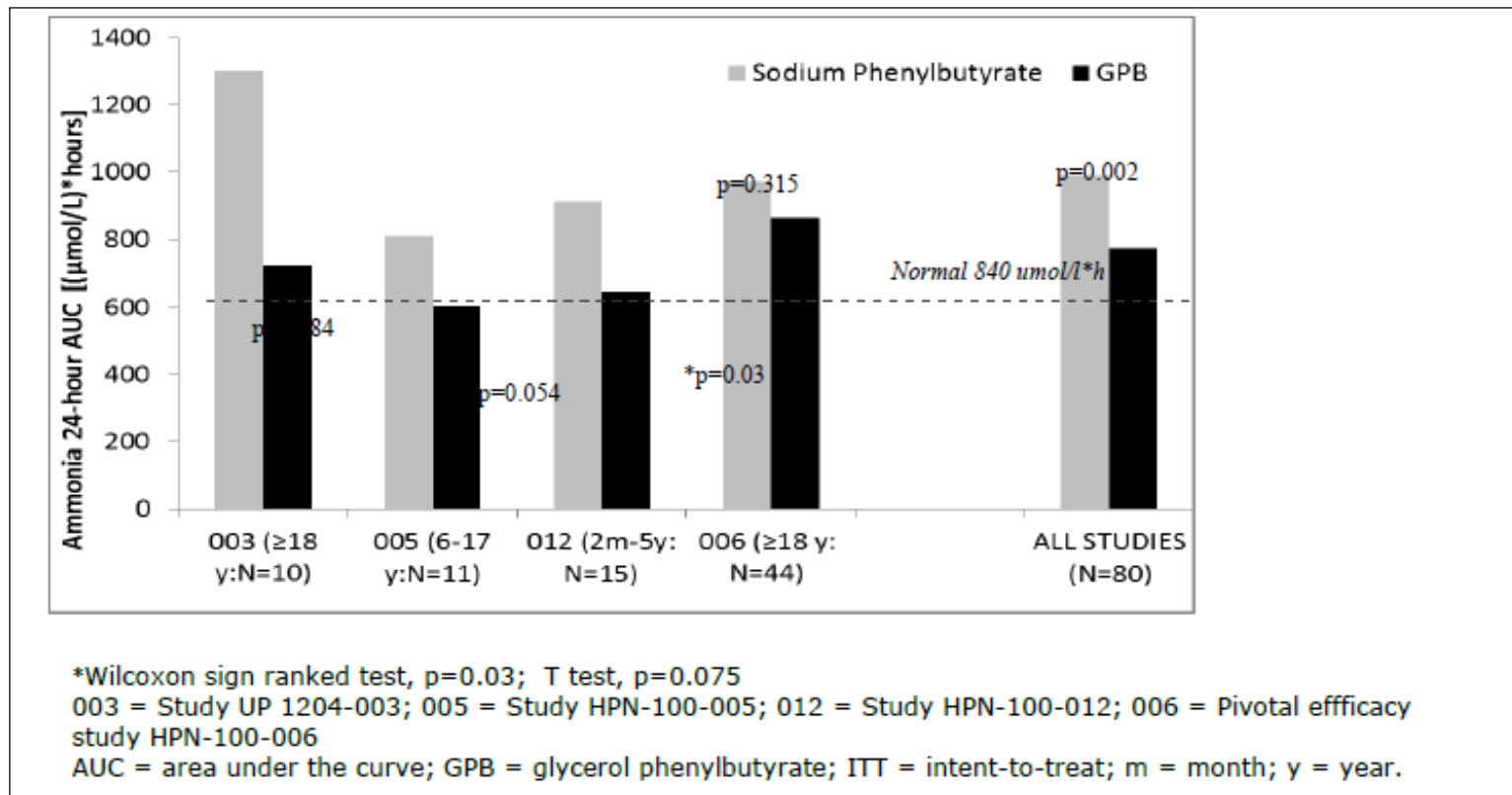
PCB : placebo

AUC<sub>0-24</sub> : 24 hrs hoeveelheid ammoniak in bloed



## Bijlage 2: Gunstige effecten met glycerolfenylbutyraat in vergelijking met natriumfenylbutyraat

Resultaten op primaire uitkomstmaat: 24 uurs hoeveelheid bloedammoniak ( $AUC_{0-24}$ ) in ITT populatie.<sup>5</sup>



Bijlage 3: Ongunstige effecten met glycerolfenylbutyraat in vergelijking met natriumfenylbutyraat<sup>5</sup>

System Organ Class Preferred Term <sup>c</sup>	Short-Term Controlled Studies				Long-Term Open-Label Studies <sup>b</sup>
	HPN-100-006 Placebo Controlled		Pooled Safety Analysis <sup>a</sup>		
	NaPBA (N = 45)	HPN-100 (N = 44)	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any TEAE	23 (51.1)	27 (61.4)	33 (38.8)	43 (53.8)	98 (98.0)
Gastrointestinal disorders	13 (28.9)	16 (36.4)	18 (21.2)	24 (30.0)	57 (57.0)
Diarrhoea	3 (6.7)	7 (15.9)	4 (4.7)	7 (8.8)	18 (18.0)
Flatulence	1 (2.2)	6 (13.6)	1 (1.2)	8 (10.0)	3 (3.0)
Nausea	3 (6.7)	1 (2.3)	7 (8.2)	1 (1.3)	15 (15.0)
Vomiting	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	6 (7.5)	35 (35.0)
Nervous system disorders	7 (15.6)	7 (15.9)	11 (12.9)	8 (10.0)	37 (37.0)
Headache	4 (8.9)	6 (13.6)	4 (4.7)	7 (8.8)	12 (12.0)
Metabolism and nutrition disorders	4 (8.9)	3 (6.8)	7 (8.2)	6 (7.5)	38 (38.0)
Hyperammonaemia	1 (2)	0	2 (2.4)	0	19 (19.0)
Decreased appetite	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	3 (3.8)	13 (13.0)
General disorders and administration site conditions	2 (4.4)	5 (11.4)	3 (3.5)	6 (7.5)	29 (29.0)
Pyrexia	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	15 (15.0)
Infections and infestations	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	5 (6.3)	69 (69.0)
Upper respiratory tract infection	0	1 (2.3)	0	2 (2.5)	37 (37.0)
Nasopharyngitis	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	13 (13.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	1 (2.3)	0	3 (3.8)	33 (33.0)
Cough	0	1 (2.3)	0	2 (2.5)	16 (16.0)