



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 04. Oktober 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Burosumab wie folgt ergänzt:**

Burosumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Februar 2018):

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Burosumab 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. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ergebnisse der Studie UX023-CL301 (RCT, Woche 64): Burosumab vs. konventionelle Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab	konventionelle Therapie	Burosumab vs. konventionelle Therapie
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie		Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	LS Mean (SE)	N	LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert
Morbidität					
Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) (ergänzend dargestellt) ²					
RGI-C Veränderung zu Woche 64	29	2,06 (0,072)	32	1,03 (0,136)	1,02 [0,72; 1,33]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]: 1,600 [1,023; 2,178]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02. Januar 2020), sofern nicht anders indiziert.

² Daten aus dem Dossier

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab				konventionelle Therapie				Burosumab vs konventionelle Therapie
	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95%- KI]; p-Wert
Morbidität									
Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) (ergänzend dargestellt) ²									
RSS	29	3,17 (0,975)	0,95 (0,724)	-2,23 (0,117)	32	3,19 (1,141)	2,17 (0,947)	-1,02 (0,151)	-1,21 [-1,59; - 0,83]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]: -1,119 [-1,710; -0,529]
Serumphosphat (ergänzend dargestellt) ²									
Serumphos- phat (mg/dl)	29	2,42 (0,244)	3,36 (0,365)	0,98 (0,061)	32	2,30 (0,257)	2,56 (0,300)	0,24 (0,058)	0,74 [0,58; 0,91]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]:1,981 [1,368; 2,595]
Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023- CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie		
	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 64	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 64	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert		
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)			
Morbidität									
Anthropometrische Parameter- Körpergröße: Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score) ^{b)}									
Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score)	28	-2,3 (1,2)	0,2 (0,1)	32	-2,1 (0,9)	0,0 (0,0)	0,1 [0,0; 0,3]; 0,0490 ^{c)} Hedges' g [95%- KI]: 0,5 [-0,03; 1,0]		
Gehfähigkeit mittels 6MWT ^{b), e)}									
6MWT Distanz (Meter)	15	365,9 (118,1)	79,0 (11,4)	20	450,5 (106,4)	35,8 (16,7)	43,2 [2,3; 84,1]; 0,0383 ^{d)} Hedges' g [95%- KI]: 0,8 [0,1; 1,5]		
Prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT- Distanz	15	62,1 (18,6)	9,6 (1,9)	20	76,2 (14,8)	3,4 (2,8)	6,2 [-0,7; 13,2]; 0,0781		
Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ^{b), e)}									

Domäne Peadiatric Pain Interference T-Score ^{f)}	15	53,1 (11,0)	-3,6 (1,9)	20	49,9 (12,1)	-1,3 (1,3)	-2,3 [-6,6; 2,1]; 0,3091
Domäne Physical Function Mobility T-Score ^{f)}	15	45,2 (9,1)	2,8 (1,6)	20	45,5 (9,9)	0,9 (1,0)	1,9 [-1,8; 5,6]; 0,3145
Domäne Fatigue T-Score ^{f)}	15	48,8 (9,6)	-3,7 (2,1)	20	47,0 (13,7)	-2,6 (1,5)	-1,1 [-6,2; 4,1]; 0,6810
Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) ^{b), e)}							
FPS-R Wert ^{g)}	15	0,4 (1,1)	0,0 (0,3)	19	0,6 (1,2)	0,0 (0,2)	0,1 [-0,6; 0,7]; 0,8786
Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten							

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie		Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	29	29 (100)	32	27 (84,4)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,5 [0,3; 7,6]; 0,6988 ^{h)}
SUE	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,1 [0,2; 6,0]; 1,0000 ^{h)}
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29	0	32	0	-

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 10% zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)
Fieber	29	16 (55,2)	32	6 (18,8)
Erythem an der Injektionsstelle	29	9 (31,0)	32	0
Reaktion an der Injektionsstelle	29	7 (24,1)	32	0
Pruritus an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Schwellung an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Ausschlag an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29	23 (79,3)	32	17 (53,1)
Erbrechen	29	12 (41,4)	32	8 (25,0)
Zahnkaries ⁱ⁾	29	9 (31,0)	32	2 (6,3)
Diarrhö	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Verstopfung	29	5 (17,2)	32	0
Zahnschmerzen ⁱ⁾	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess ⁱ⁾	29	8 (27,6)	32	3 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)
Husten	29	15 (51,7)	32	6 (18,8)
Rhinorrhoea	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Nasenkongestion	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Oropharyngeale Schmerzen	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Asthma	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungenⁱ⁾	29	17 (58,6)	32	15 (46,9)
Arthralgie	29	13 (44,8)	32	10 (31,3)
Erkrankungen des Nervensystems	29	12 (41,4)	32	9 (28,1)
Kopfschmerzen	29	10 (34,5)	32	6 (18,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29	11 (37,9)	32	4 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)
Kontusion	29	4 (13,8)	32	0
Sturz	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Ohrenschmerzen	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Untersuchungen	29	8 (27,6)	32	4 (12,5)
Vitamin D vermindert	29	6 (20,7)	32	1 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Vitamin-D-Mangel	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)

a) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301
b) Alle randomisierten Patienten erfüllten die Bedingungen der FAS-Population, sodass die FAS-Population der ITT-Population entspricht.
c) Für 1 Kind im Burosumab-Arm war keine Angabe zu Baseline verfügbar.
d) Laut Studienbericht fehlten für 2 Kinder des Burosumab-Arms Daten: Ein Kind absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Kind nicht zu Woche 40. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
e) wurde ausschließlich bei Kindern eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mindestens 5 Jahre alt waren.
f) T-Score = standardisierter Score mit Mittelwert von 50 und Standardabweichung von 10.
g) Für ein Kind im Kontrollarm war keine Angabe zu Baseline verfügbar. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
h) Angabe aus Modul 4 des Herstellerdossiers
i) MedDRA-Version 18.1
j) enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie Morbidität

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; RSS: Rickets Severity Scale; SAP: Statistischer Analyseplan; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; FPS-R: Faces Pain Scale - Revised; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil in der motorischen Funktion (6MWT)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

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

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

ca. 200- 500 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 Crysvida® (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	81.796,10 € - 734.847,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken