

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 (Neues Anwendungsgebiet: X- chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. April 2021 (BAnz AT 11.05.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Burosumab gemäß dem Beschluss vom 02. April 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Burosumab

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. September 2020):

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

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.

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Burosumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil in der Gehfähigkeit und Steifheit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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 verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie UX023-CL303: RCT (Burosumab vs. Placebo), 24 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Serumphosphat (ergänzend dargestellt)					
Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel $\geq 2,5$ mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ^b	68	63 (92,6)	66	5 (7,6)	n.v. [n.v.]; <0,0001
Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel	68	46 (67,6%)	66	4 (6,1)	k.A.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Februar 2021), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
≥ 2,5 mg/dL zum Ende des Dosiszyklus					

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab			Placebo			Burosumab vs. Placebo
	N ^a	Baseline	Veränderung zu Woche 24	N ^a	Baseline	Veränderung zu Woche 24	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	
Morbidität							
Gehfähigkeit mittels 6MWT							
6MWT Distanz (Meter) ²	67	356,78 (109,46)	18,19 (7,66)	65	367,42 (103,41)	-1,65 (7,87)	19,83 [4,19; 35,47]; 0,0129 <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: 0,424 [0,075; 0,773]
Schmerzen, Steifheit, Physische Funktion mittels Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) ^c							
Schmerzen	67	50,7 (18,0)	-7,1 (2,5)	66	48,0 (15,5)	-2,8 (2,8)	-4,4 [-9,3; 0,6]; 0,0848
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ^d							
Schmerzintensität	68	5,2 (1,5)	-0,5 (0,2)	66	4,9 (1,5)	-0,1 (0,2)	-0,4 [-0,9; 0,1]; 0,0844
Schmerzbeeinträchtigung	68	5,2 (2,2)	-0,4 (0,2)	66	4,8 (2,2)	-0,3 (0,2)	-0,2 [-0,7; 0,4]; 0,5476
Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) ^e							
Veränderung im BFI	68	5,4 (2,0)	0,0 (0,3)	66	4,9 (1,9)	0,0 (0,3)	0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7912
Krankheitszustand mittels Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)							
Veränderung im PGI-I	68	3,2 (0,6) ^f	3,6 (0,2) ^g	66	3,0 (0,8) ^f	3,9 (0,2) ^g	-0,3 [-0,7; 0,2]; 0,2035

Endpunkt-kategorie	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
--------------------	-----------	---------	-----------------------

² Daten aus dem Dossier

Endpunkt Studie UX023-CL303	N ^a	Responder zu Woche 24 n (%) ^h	N ^a	Responder zu Woche 24 n (%) ^h	RR ⁱ [95 %-KI]; p-Wert; ARR ⁱ [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Responderanalysen für den Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Abnahme um mindestens 15 nu ³					
Schmerzen	68	k.A.	66	k.A.	k.A.
Steifheit	68	21 (30,9)	66	10 (15,2)	RR 0,491 [0,250; 0,962]; 0,0403 ARR 0,421 [0,178; 0,995]; 0,0488
Physische Funktion	68	14 (20,6)	66	11 (16,7)	RR 0,810 [0,397; 1,653]; 0,6591 ARR 0,827 [0,337; 2,028]; 0,6792

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)					
Verringerung > 15% von Baseline zu Woche 24 im BPI-SF Item 3	68	29 (42,6)	66	23 (34,8)	n.v. [n.v.]; 0,3564

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.			

³ Daten aus dem Amendment des G-BA

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE	68	64 (94,1)	66	61 (92,4)	~ ^k
UE des NCI-CTCAE-Grades 3 oder 4	68	8 (11,8)	66	9 (13,6)	~ ^l
SUE	68	2 (2,9)	66	2 (3,0)	~ ^l
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	68	0	66	0	~ ^m

MedDRA ^k Systemorganklasse, Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5% zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 ⁿ
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	68	25 (36,8)	66	30 (45,5)	~ ^o
Rückenschmerzen	68	10 (14,7)	66	6 (9,1)	1,6 [0,6; 4,2]; 0,4260 ^p
Arthralgie	68	6 (8,8)	66	16 (24,2)	0,4 [0,2; 0,9]; 0,0198 ^p
Schmerzen in den Extremitäten	68	5 (7,4)	66	10 (15,2)	0,5 [0,2; 1,3]; 0,1787 ^p
Erkrankungen des Nervensystems	68	26 (38,2)	66	16 (24,2)	1,6 [0,9; 2,7]; 0,0954^p
Kopfschmerzen	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 ^p
Syndrom der ruhelosen Beine	68	8 (11,8)	66	4 (6,1)	1,9 [0,6; 6,1]; 0,3657 ^p
Untersuchungen	68	13 (19,1)	66	8 (12,1)	~ ^o
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Oropharyngeale Schmerzen	68	1 (1,5)	66	7 (10,6)	0,1 [0,0; 1,1]; 0,0317 ^p
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	68	10 (14,7)	66	6 (9,1)	1,6 [0,5; 4,9]; 0,3977^p
a) Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung. b) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL303					

- c) Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen/ stärkerer Steifheit/ eingeschränkterer körperlicher Funktion.
- d) Höhere Werte korrespondieren mit höherer Schmerzintensität/ Schmerzbeeinträchtigung.
- e) Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Fatigue.
- f) Zu Baseline wurde PGI-S mit einer 4-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Krankheitslast.
- g) Bei allen Studienvisiten nach Baseline wurde der PGI-I mit einer 7-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit Verschlechterungen.
- h) Responder sind definiert als Studienteilnehmende, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen.
- i) Angabe des pU: Die Relativen Risiken wurden anhand einer 2x2-Kontingenztafel berechnet. Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Chang und Zhang.
- j) Angabe des pU: Die adjustieren Relativen Risiken und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Zhang und Yu bestimmt (unabhängige Variablen: Behandlungsgruppe, Brief Pain Inventory (BPI), durchschnittlicher Schmerz und Alter).
- k) Patientenrelevanz von Laborparametern unklar
- l) Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden.
- m) nicht berechenbar
- n) MedDRA Version 18.1
- o) Post hoc berechnet anhand einer 2 x 2-Kontingenztafel ohne weitere Adjustierungen
- p) Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden

Abkürzungen:

ARR: adjustiertes Relatives Risiko; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; nu: normalized units; n.v.: nicht verfügbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschte(s) Ereignis(se); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

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

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

ca. 410- 810 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 CRYSVITA (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/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:

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	325.383,89 € - 366.015,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

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	13,0	923,00 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken