

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-
chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. August 2022 (BAnz AT 30.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 02. April 2020 (BAnz AT28.05.2020 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Burosumab wie folgt ergänzt:**

Burosumab

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19.02.2018 und 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

a) Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis \leq 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

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 bewertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen UEs.
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		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-11) sofern nicht anders indiziert.

Studie UX023-CL301 (offene RCT, Woche 64): Burosumab vs. Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphat- substitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^{a)}
Mortalität					
Gesamt mortalität ^{b)}	29	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Dentale Ereignisse ^{c)}	29	15 (51,7)	32	10 (31,3)	1,66 [0,89; 3,09]; 0,122

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	
Morbidität							
Gehfähigkeit (6MWT) ^{f)}	15	365,9 (118,1)	97,9 (19,3)	20	450,5 (106,4)	30,8 (18,1)	43,20 [2,33; 84,07]; 0,038
körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility Domain Score) ^{g), h)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	42,9 (9,5)	2,6 (3,8)	9	41,9 (11,3)	1,1 (1,6)	0,93 [-5,32; 7,17]; 0,771
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	47,7 (8,4)	3,0 (1,2)	11	48,4 (7,9)	0,7 (1,3)	2,09 [-0,76; 4,94]; 0,150
Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score) ^{g), i)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	51,9 (10,7)	-5,2 (3,7)	9	53,0 (16,2)	-3,3 (3,1)	-1,85 [-9,48; 5,77]; 0,634
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	45,2 (7,3)	-2,1 (3,1)	11	42,1 (9,4)	-1,0 (2,3)	0,57 [-5,36; 6,49]; 0,852
Schmerzen (PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score) ^{g), i)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	55,9 (12,7)	-4,8 (4,9)	9	52,3 (12,3)	-0,8 (1,7)	-1,52 [-7,56, 4,52]; 0,622
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	50,0 (8,3)	-3,0 (2,6)	11	47,9 (12,1)	-0,2 (2,6)	-1,64 [-7,06; 3,79]; 0,554
Schmerzintensität (FPS-R) ^{j)}							

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	
Selbstein- schätzung, Alter ≥ 5 Jahre	15	0,4 (1,1)	0,1 (0,4)	20	0,7 (1,2)	-0,1 (0,3)	0,05 [-0,58; 0,68]; 0,879
Körpergröße (Z-Score)	28	-2,32 (1,17)	0,17 (0,07)	32	-2,05 (0,87)	0,02 (0,04)	0,14 [0,00; 0,29]; 0,049

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab				Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D				Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D LS Mean Differenz [95%- KI]; p-Wert (Hedges`g [95%-KI])
	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	
Morbidität									
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]

² Daten aus dem Dossier

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphat- substitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^{a)}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten vorhanden					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	29	29 (100)	32	27 (84,4)	–
SUEs	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,10 [0,24; 5,04] ^{k)} ; 0,971
schwere UEs ^{l)}	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,47 [0,36; 6,03] ^{k)} ; 0,637
Abbruch wegen UEs	29	0 (0,0)	32	0 (0,0)	n. b.
Obstipation (PT, UEs)	29	5 (17,2)	32	0 (0,0)	12,10 [0,70; 209,71]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) ^{m)}	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)	3,45 [1,86; 6,39]; < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) ⁿ⁾	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)	5,52 [1,32; 23,12]; 0,006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)	2,57 [1,42; 4,68]; < 0,001

- a) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- b) Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
- c) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Karies und Zahnabszess
- d) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- e) bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64
- f) Messung in Metern. Der 6MWT wurde erst ab einem Alter von 5 Jahren durchgeführt.
- g) PROMIS-Scores werden als T-Werte dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einem standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.
- h) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- i) Alter bei Studieneinschluss; Bei der Erhebung mittels Fremdeinschätzung nimmt die Fallzahl von 8 auf 7 ab (von Studienbeginn zu -ende). Bei der Erhebung mittels Selbsteinschätzung nimmt die Fallzahl hingegen von 7 auf 8 zu. Da bei Kindern, die während der Studiendauer 8 Jahre alt wurden, weiterhin die Fremdeinschätzung durch die Eltern erfolgen sollte, ist dies nicht nachvollziehbar.
- j) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- k) Berechnung des IQWiG von RR und 95 %-KI (asymptotisch)
- l) operationalisiert als CTCAE-Grad 3 bis 4
- m) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Erythem an der Injektionsstelle (Burosumab: 9 [31,0 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 20,90; 95 %-KI: [1,27; 343,87]; $p < 0,001$) und Fieber (Burosumab: 16 [55,2 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 6 [18,8 %]; RR: 2,94; 95 %-KI: [1,33; 6,50]; $p = 0,003$)
- n) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Kontusion (Burosumab: 4 [13,8 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 9,90; 95 %-KI: [0,56; 176,29]; $p = 0,030$) und Sturz (Burosumab: 3 [10,3 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 7,70; 95 %-KI: [0,41; 143,00]; $p = 0,072$)

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

b) Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

ca. 200 - 550 Patientinnen und Patienten

c) 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: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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.

d) Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab	69 931,56 € - 628 026,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	
Phosphat	nicht bezifferbar
aktives Vitamin D	
Calcitriol	148,66 € - 1 031,34 €
<i>oder</i>	
Alfacalcidol	190,82 € - 1 157,49 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	Summe
Phosphat + Calcitriol	nicht bezifferbar
Phosphat + Alfacalcidol	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken