

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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 02. April 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	3
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses Fehler! Textmarke nicht definiert.	
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten.....	10
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) erstmalig am 12. April 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. Oktober 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2019 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Crysvita®) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 26. September 2019 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerFO).

Crysvita® zur Behandlung von Hypophosphatämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudie/n durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Burosumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 vorgelegt. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation. In der Studie UX023-CL301 wurden Patienten mit radiologischem Nachweis einer Rachitis (RSS-Gesamtscore $\geq 2,0$) sowie erniedrigten Serumphosphatwert, Serum-Kreatinin unterhalb des altersadjustierten oberen Normalbereiches und Serum 25(OH)D über dem unteren Normwert eingeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D vor der Randomisierung. Zudem erfolgte die Festlegung einer Stehhöhe von < 50 . Perzentil.

Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region.

Insgesamt 61 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Burosumab (N=29) beziehungsweise in den Behandlungsarm der konventionellen Therapie (N=32) randomisiert. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten Burosumab in der 2-wöchigen zulassungskonformen Dosierung, wobei eine zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie kontraindiziert war. In der Kontrollgruppe erhielten alle Patienten die konventionelle Therapie, die individuell dosiert wurde. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie UX023-CL301 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im Verlauf der Studie UX023-CL301 wurden durch Protokolländerungen und Amendements Änderungen (z.B. Einführung einer einarmigen Extensionsphase, Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien, Änderung der PROMIS Version von 1.0 auf 2.0) vorgenommen.

Mortalität

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

In der Studie UX023-CL301 wurde als primärer Endpunkt zur Messung der Knochenmineralisierung der RGI-C-Score eingesetzt. Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der XLH-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3 eine starke Verschlechterung der mit

XLH assoziierten Rachitis, und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit XLH assoziierten Rachitis jeweils im Vergleich zu Baseline.

Für den radiologischen Endpunkt RGI-C zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0-10 zu bewerten. Der RSS ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.

In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogatendpunktes (Rachitissymptomatik mittels RSS) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen.

Serumphosphat

Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.

Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

Anthropometrische Parameter: Körpergröße

Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Im Rahmen der Studie UX023-CL301 wurde die Körpergröße der Patienten über die Veränderung der Stehhöhe/Liegelänge als z-Score und als Perzentile (Stehhöhe/Liegelänge, Sitzhöhe) zu Woche 64 erhoben. In der Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 2 Jahre erfasst, wohingegen die Liegelänge für Kinder < 2 Jahre bzw. für Kinder, die nicht in der Lage waren für die Messung zu stehen, erhoben wurde.

Die z-Scores der Referenzpopulation basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit XLH wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im z-Score der Stehhöhe/Liegelänge wurde in der Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der

konventionellen Therapie gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).

Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL301 mittels des 6MWT bei Kindern erhoben, die zu Baseline mindestens 5 Jahre alt waren. Dabei wurde ein modifiziertes Vorgehen entgegen dem American Thoracic Society-Statement gewählt. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In der Studie UX023-CL301 konnte in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt werden (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Im prozentualen Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz zeigte sich zu Woche 64 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)

In der Studie UX023-CL301 wurde der PROMIS-Fragebogen zur Erfassung von Schmerzen, körperlicher Funktion und Fatigue bei Patienten ≥ 5 Jahre eingesetzt.

PROMIS ist ein System, das aus domänenspezifischen Instrumenten (als Itembänke) zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten besteht.

In der Studie UX023-CL301 wurden Items aus den PROMIS-Itembänken der Domänen Schmerzbeeinträchtigung, Physical Function und Fatigue (Version 2.0) ausgewählt und eine statische Fragebogenversion zur Selbst- und Fremdeinschätzung generiert, wobei die Items nicht vollständig den Items der von den Entwicklern vorgeschlagenen Short-Forms entsprechen. Es erfolgte eine gemeinsame Auswertung der Daten aus Selbsteinschätzung (≥ 8 Jahre) und Fremdeinschätzung (5-7 Jahre). Inwiefern die gemeinsame Auswertung von Daten aus Selbst- und Fremdeinschätzung der PROMIS-Methodik möglich ist, geht aus den Beschreibungen und Untersuchungen zum Instrument nicht hervor. Weiterhin bestehen Einschränkungen bezüglich der Änderungssensitivität.

Für den Endpunkt Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS konnte in der Studie UX023-CL301 für die Domänen Schmerzbeeinträchtigung, Physical Function und Fatigue im T-Score jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte in der Studie UX023-CL301 für Patienten ≥ 5 Jahre mittels FPS-R. Die Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) ist eine selbstberichtete Skala zur Erhebung der Intensität akuter Schmerzen von Kindern. Die FPS-R stellt Schmerzintensität grafisch auf einer 6-Punkte-Skala dar.

Es konnte bei niedrigen Ausgangswerten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie hinsichtlich der mittels FPS-R gemessenen Veränderung der akuten Schmerzintensität zu Woche 64 gezeigt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde in der Studie UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Nebenwirkungen

In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen; zuungunsten von Burosumab) waren in der Studie UX023-CL301: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Untersuchungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

Gesamtbewertung/ Fazit

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen

Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie UX023-CL301 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patienten im Alter von 13-17 Jahre anwendbar sind.

Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar, zudem erfolgte für den 6MWT keine Adjustierung für das Alter zu Baseline, obwohl diese präspezifiziert war. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

Aufgrund der unterschiedlichen Art der Erhebung unerwünschter Ereignisse (mittels Hausvisiten, telefonische Befragung) zwischen den Studienarmen können die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen verzerrt sein.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvida® mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“

Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß

nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liege­länge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 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.

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der eingeschlossenen Patientengruppe der 14- bis unter 18-Jährigen angenommen, dass sich hiervon nur ein geringer Anteil in der Skelettwachstumsphase befindet. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

2.3 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/crysvida-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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg) und der 17 bis < 18- Jährigen (67 kg) zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne mit 9,28 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 0,8 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg. Jede Dosis ist laut Fachinformation auf 10 mg genau berechnet abzumessen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	9,28 mg ³ – 90 mg	10 mg – 90 mg	1 x 10 mg – 3 x 30 mg	26,1	26,1 x 10 mg – 78,3 x 30 mg

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

³ 0,8 mg/kg x 11,6 kg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 10 mg	1 ILO	3.135,72 €	1,77 €	0,00 €	3.133,95 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	9.386,79 €	1,77 €	0,00 €	9.385,02 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	18. Dezember 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2020 3. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken