

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

Vom 15. April 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	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.....	10
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 Wirkstoff Burosumab (Burosumab) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 30. September 2020 hat Burosumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Burosumab zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Oktober 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Burosumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre) eingereicht.

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 1. Februar 2021 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 G20-27) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. In der Studie UX023-CL303 wurden insgesamt 134 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Burosumab; N=68) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=66) randomisiert.

Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit bestätigter XLH-Diagnose, basierend auf den typischen klinischen Merkmalen der XLH bei Erwachsenen (z.B. Kleinwuchs, gebogene Beine) und mindestens eines der folgenden Merkmale: dokumentierte PHEX-Mutation und/oder iFGF23-Spiegel im Serum > 30 pg/ml nach Kainos-Assay. Weiteres Einschlusskriterium war ein erniedrigter Serumphosphatwert (<2,5 mg/dL). Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit XLH Jahren mussten eine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufwiesen.

Ausschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D innerhalb von 14 Tagen vor der 2. Screeningvisite. Den Patienten der Studie UX023-CL303 wurde im Vergleichsarm keine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D angeboten, dies hat jedoch unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs keine Konsequenzen.

Die Behandlung mit Burosumab erfolgte in der Studie UX023-CL303 gemäß Fachinformation mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg alle 4 Wochen.

Die Studie UX023-CL303 gliedert sich in eine Screening- und eine 24-wöchige Behandlungsperiode. Anschließend folgte eine einarmige Behandlungsfortsetzungsphase (Woche 25 bis 48) und eine einarmige, offene Extensionsphase (Woche 49 bis 96).

Primärer Endpunkt war in der Studie UX023-CL303 das Erreichen des mittleren Serumphosphatwertes oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte des Dosiszyklus. Darüber hinaus wurden in der Studie UX023-CL303 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Ursprünglich war in der Studie eine Stratifizierung für „Schlimmste Schmerzen in den letzten 7 Tagen“ (BPI-SF Item 3) vorgesehen. Fälschlicherweise erfolgte eine Stratifizierung für Item

5 des BPI-SF. Da die Rekrutierung bereits begonnen hatte, als der Fehler bemerkt wurde, wurde die stratifizierte Randomisierung mit Item 5 fortgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienarme trotz des Fehlers in der stratifizierten Randomisierung vergleichbar sind und dass die Verblindung für den Großteil der Studienpopulation aufrechterhalten werden konnte.

Mortalität

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Serumphosphat

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

Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.

Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel $\geq 2,5$ mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.

Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel $\geq 2,5$ mg/dL.

Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

Gefähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

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

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.

In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen

Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.

Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um ≥ 15 nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

Schmerzen: Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF)

Schmerzen wurden in der Studie UX023-CL303 als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF- Fragebogen erhoben.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand des Items 3 „Schlimmste Schmerzen“ wurden Responderanalysen für Verringerungen um > 15 und > 30 % durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse für die Verringerung um > 15 % herangezogen.

Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF für die Verringerung um $> 15\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

Fatigue wurde in der Studie CL303 mittels BFI erhoben. Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BFI zeigte sich in der Studie UX023-CL303 in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankheitszustand: Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)

Die patientenberichtete Bewertung des Krankheitszustands erfolgte in der Studie UX023-CL303 zu Baseline über den PGI-S und im weiteren Studienverlauf mittels PGI-I.

Für den Endpunkt Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I wurde in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie UX023-CL303 wurden bei 2 Patienten im Burosumabarm (2,9%) und bei 2 Patienten im Kontrollarm (3,0%) jeweils schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festgestellt. Für 8 Patienten im Burosumabarm (11,8%) und 9 Patienten im Kontrollarm (13,6%) zeigten sich jeweils schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4). Hieraus kann für die Endpunkte SUEs und UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.

In der Studie UX023-CL303 brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie mit Burosumab oder mit Placebo ab. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der XLH umfasst sind. Es zeigte sich für die Endpunkte Arthralgie (PT) und Oropharyngeale Schmerzen (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt.

Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel $\geq 2,5$ mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphat Spiegel $\geq 2,5$ mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um ≥ 15 nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um $> 15\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

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

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit XLH, wurde die 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 vorgelegt. Für die vorgelegte Studie UX023-CL303 liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

In der Studie UX023-CL303 wurde Burosumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen XLH Patienten, die eine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufwiesen, untersucht. Die Zulassungspopulation enthält keine Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar ist.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der XLH und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten ist die 24-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte mit Unsicherheiten behaftet.

Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet, da jeweils eine hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen (Studienberichte, Nachberechnungsdokument) vorlag. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist jedoch nicht auszugehen, da Anpassungen innerhalb der doppelblinden Studienphase erfolgten.

Für die Subskalen „Steifheit“ und „Physische Funktion“ des WOMAC wurden vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc Responderanalysen nachgereicht. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht eindeutig hervor, wie die nicht-adjustierten RR inklusive 95%-KI sowie p-Werte berechnet wurden. Bei den adjustierten RR ist die Rationale für die Wahl der Adjustierungsfaktoren unklar. Als unabhängige Variablen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer neben der Behandlungsgruppe die Faktoren „Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter“ angegeben, die stratifizierte Randomisierung erfolgte allerdings gemäß BPI-SF Item 5 (durchschnittlicher Schmerz) und Region. Es ist unklar, ob für die Subskala „Steifheit“ des WOMAC auch unter adäquater Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt worden wäre.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (CRYSVITA®). Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Burosumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)“.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel $\geq 2,5$ mg/dL in der

Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphat Spiegel $\geq 2,5$ mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um ≥ 15 nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um $> 15\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

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

Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ergeben sich aufgrund der 24-wöchigen Behandlungsdauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, hinsichtlich der Adjustierung und Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung für die Responderanalysen des WOMAC sowie infolge von Abweichungen in den Studienunterlagen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar sind.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.

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

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

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 vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quelle² zur Prävalenz wird auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen. Zusätzlich wurde eine Routinedatenanalyse für Deutschland identifiziert, die

² Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3): e871-e878.

eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wird nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

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“³ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne mit 80 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 1,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen (77 kg) und der Vorgabe der Fachinformation von Burosumab, auf die näheren 10 mg auf- bzw. abzurunden. Die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	1mg/kg KG = 77 mg - 90 mg	80 mg – 90 mg	2 x 30 mg + 1 x 20 mg – 3 x 30 mg	13,0	26 x 30 mg + 13 x 20 mg – 39 x 30 mg

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 20 mg	1 ILO	6.261,26 €	0,00 €	1,77 €	6.259,49 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	9.386,79 €	0,00 €	1,77 €	9.385,02 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 24. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2021 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 22. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 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 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken