

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 Burosumab (Crysvita) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Crysvita zur Behandlung von X-chromosomaler 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.

In seiner Sitzung am 2. April 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet „zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Oktober 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von August 2020 bis Juli 2021 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Februar 2022 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 31. Januar 2022 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Neben Burosumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Arzneimittel zugelassen: Phosphat, Calcitriol und Alfacalcidol.

Da es sich bei der XLH um eine familiäre hypophosphatämische Rachitis handelt, ist der Einsatz von aktivem Vitamin D (Wirkstoffe Calcitriol und Alfacalcidol) für die vorliegende Indikation zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung der XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs Ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL sind: „38.

Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann“.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In die Evidenzsynopse für die Behandlung von XLH wurde die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019 eingeschlossen. Diese Leitlinie enthält Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH.

Die Leitlinie empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit 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.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D) untersucht.

In die Studie UX023-CL301 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) von mindestens 2 eingeschlossen.

Die Zulassungspopulation der 13-17- Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst. Für Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt.

Bei Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten der Serumphosphat-Wert (Nüchternwert) unter 3,0 mg/dl liegen. Eine PHEX-Mutation oder eine Variante mit unklarer Bedeutung musste bei der Patientin oder dem Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung vorhanden sein. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneintritt eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (bei Kindern ≥ 3 Jahren) oder für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate (bei Kindern < 3 Jahren) bis 7 Tage vor der Randomisierung (Wash-out-Phase).

Nach der Screeningphase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS Total Score $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region (Japan vs. Rest der Welt) den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Burosumab) wurden 29 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D) 32 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die geplante Behandlungsdauer der Studie UX023-CL301 betrug 64 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer bis zu 76-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Studienteilnehmenden Burosumab erhielten. Die einarmige Extensionsstudie wird aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Die zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie war im Interventionsarm kontraindiziert. Im Kontrollarm erfolgte die Dosierung von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.

Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie UX023-CL301 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.

Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.

Serumphosphat

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

Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.

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.

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. 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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D 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.

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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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 Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre eingesetzt. Für Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren wurde eine Version des Fragebogens verwendet, der von den Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde (Fremdeinschätzung). Kinder ab 8 Jahren erhielten eine Version, die von den Kindern selbst ausgefüllt wurde (Selbsteinschätzung).

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

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 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 Kinder ≥ 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.

Für den Endpunkt Schmerzintensität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dentale Ereignisse

Für den Endpunkt dentale Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde in der Studie UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Die Entwicklung des SF-10 mit 10 Items erfolgte aus dem Child Health Questionnaire-PF50, der insgesamt 50 Items umfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der physischen/körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern.

Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, UEs) und Obstipation (PT, UEs) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.

Für Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt. In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich Kinder mit XLH im Alter von 1-12 Jahren eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2018² ist zu entnehmen, dass die RCT UX023-CL301 sowie die einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und

² Assessment report Crysvita EMA/148319/2018

Sicherheitsdaten von Kindern im Alter von 1-12 Jahren auf Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden, herangezogen wurden. Im Bewertungsbericht der EMA von 2020³ wird im Zuge der Anwendungsgebietserweiterung auf Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen zudem die Extrapolation der Sicherheitsdaten von Kindern im Alter von 1-12 Jahren und Erwachsenen auf Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen auf Basis der Studien UX023-CL301 und UX023-CL303 vorgenommen. Da sich die klinische Manifestation der XLH von Personen mit offenen Wachstumsfugen gegenüber Personen mit geschlossenen Wachstumsfugen unterscheidet, werden seitens der EMA Wirksamkeitsdaten von Kindern nicht auf Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen übertragen.

Bei der XLH handelt es sich um eine vererbare, progressive, chronische Erkrankung des Knochenstoffwechsels. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, die Patientinnen und Patienten mit offenen Wachstumsfugen eine vergleichbare Pathophysiologie aufweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D in Kombination), wird davon ausgegangen, dass für Jugendliche mit offenen Wachstumsfugen eine vergleichbare therapeutische Situation gegenüber den 1-12-jährigen Kindern vorliegt. Auch wenn keine verlässlichen Daten über den Anteil der Jugendlichen mit offenen bzw. mit geschlossenen Wachstumsfugen vorliegen, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. In diese Studie UX023-CL301 wurden Kinder im Alter von 1-12 Jahren eingeschlossen und es 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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R

³Assessment report Crysvita, EMA/423776/2020

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.

Für 13-17-jährige Jugendliche wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht.

Die Zulassungspopulation der 13 bis 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 Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.

In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.

Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m (dies entspricht ca. 62% der zu erwartenden Laufstrecke) zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m (dies entspricht ca. 76% der zu erwartenden Laufstrecke) zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvita wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen.

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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.

In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.

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

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis \leq 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit 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 Crysvita (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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2022).

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ 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 von Burosumab 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.

Gemäß der aktuellsten Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 40 mg elementares Phosphat pro kg Körpergewicht (KG), auf mindestens 5 Einzelgaben verteilt, verabreicht werden.⁵ Arzneimittel zur Phosphatsubstitution mit der Darreichungsform Infusionslösung scheinen bei 5-mal täglicher Anwendung für Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 17 Jahren ungeeignet. Das verbleibende Arzneimittel wird als Überzogene Tablette mit 602 mg Wirkstoff abgegeben. Die empfohlene Obergrenze von 40 mg/ kg KG kann erst ab einem Alter von 18 Jahren (KG: 77 kg) auf 5 Einzelgaben pro Tag aufgeteilt werden (5 x 602 mg Überzogene Tablette). Folglich sind die Kosten einer Phosphatsubstitution bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahren in der Darstellung nicht bezifferbar.

Gemäß der Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 30 ng Calcitriol pro kg KG oder 50 ng Alfacalcidol pro kg KG, aufgeteilt auf 1-2 Einzeldosen, verabreicht werden⁵.

Bei den Dosis-Spannen der Phosphatsubstitution- und Vitamin-D Substitution werden die untere Dosierungsempfehlungen für die jüngste Altersgruppe und die höchste Dosierungsempfehlungen für die älteste Altersgruppe dargestellt.

Behandlungsdauer:

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

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁵ DGKED e.V. S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008I_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, 5 x täglich	365	1	365
aktives Vitamin D				
Calcitriol	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<i>oder</i>				
Alfacalcidol	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	0,8 mg / kg KG = 9,28 mg	10 mg -	1 x 10 mg	26,1	26,1 x 10 mg
	- 90 mg	90 mg	3 x 30 mg	26,1	78,3 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination					
Phosphat					
1-Jährige	20 mg / kg KG = 232 mg -	232 mg	nicht bezifferbar	365	nicht bezifferbar
17-Jährige	40 mg / kg KG = 2 680 mg	2680 mg	nicht bezifferbar	365	nicht bezifferbar
aktives Vitamin D					
Calcitriol					
1-Jährige	20 ng / kg KG = 232 ng -	0,25 µg -	1 x 0,25 µg	365	365 x 0,25 µg -
17-Jährige	30 ng / kg KG = 2 010 ng	2 µg	4 x 0,5 µg	365	1460 x 0,5 µg
<i>oder</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Alfacalcidol					
1-Jährige	50 ng / kg KG = 580 ng -	0,5 µg -	1 x 0,5 µg	365	365 x 0,5 µg -
17-Jährige	50 ng / kg KG = 3 350 ng	3,5 µg	3 x 1 µg + 1 x 0,5 µg	365	1095 x 1 µg + 365 x 0,5 µg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 10 mg	1 ILO	2 842,90 €	1,77 €	161,76 €	2 679,37 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	8 507,83 €	1,77 €	485,29 €	8 020,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat 602 mg	100 UTA	23,98 €	1,77 €	0,86 €	21,35 €
Calcitriol 0,25 µg ⁶	100 WKA	45,18 €	1,77 €	2,68 €	40,73 €
Calcitriol 0,5 µg ⁶	100 WKA	77,66 €	1,77 €	5,25 €	70,64 €
Alfacalcidol 0,5 µg ⁶	100 WKA	57,72 €	1,77 €	3,67 €	52,28 €
Alfacalcidol 1 µg ⁶	100 WKA	96,81 €	1,77 €	6,76 €	88,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2022

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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

⁶ Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Burosumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 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 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14.06.2022; 06.07.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken