

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, ≥ 18 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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	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. 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 15. April 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet „Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“ 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 Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

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

- 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 Verordnungsaußchluss 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.

Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.

Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.

Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.

Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.

In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.

Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ 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:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, deren XLH-Diagnose anhand klinischer und biochemischer bzw. molekularbiologischer Kriterien bestätigt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen: 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 eingeschlossene Patientenpopulation musste eine Symptomatik in Form von Skelettschmerzen aufweisen, die auf die XLH und die dadurch verursachte Osteomalazie zurückzuführen war. Asymptomatische erwachsene Patientinnen und Patienten wurden in die Studie UX023-CL303 nicht eingeschlossen.

In der Studie UX023-CL303 wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 14 Tagen vor der 2. Screeningvisite Phosphat oder Vitamin-D-Metabolite eingenommen hatten. Zusätzlich wurden Personen mit erhöhten Serumkalziumkonzentrationen oder Erhöhung der Serumkonzentration des intakten Parathormons, ausgeschlossen.

Die Studie UX023-CL303 gliedert sich in eine Screening- und eine 24-wöchige Behandlungsperiode. Anschließend folgte eine einarmige, offene Extensionsphase in der alle Studienteilnehmenden Burosumab bis Woche 96 erhielten. In den Studienzentren der USA war eine Fortsetzung der Behandlung bis maximal Woche 149 möglich.

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

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.

Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als

zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.

In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.

Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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 Erwachsenen“.

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

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. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Erwachsene 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 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 Crysvida (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

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.

https://www.ema.europa.eu/en/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“³ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne von Burosumab mit 77 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 1,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) aufgerundet auf die näheren 10 mg. Die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg.

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 werden⁴. Arzneimittel zur Phosphatsubstitution mit der Darreichungsform Infusionslösung scheinen bei 5-mal täglicher Anwendung ungeeignet. Das verbleibende Arzneimittel wird als Überzogene Tablette mit 602 mg Wirkstoff abgegeben. Die empfohlene Untergrenze von 20 mg / kg KG beträgt bei dem durchschnittlichen KG Erwachsener (77 kg) 1 540 mg Phosphat pro Tag. Diese Dosis kann aufgerundet auf 3 Tagesdosen verteilt werden. Bei der Obergrenze von 3 080 mg Phosphat

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

⁴ 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

pro Tag (40 mg x 77 kg KG) ist eine Aufteilung auf 5 Einzelgaben pro Tag möglich (5 x 602 mg Überzogene Tablette).

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 werden⁴.

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 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, 3-5 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	1,0 mg / kg KG = 77 mg	80 mg -	2 x 30 mg +	13,0	26,0 x 30 mg +
	90 mg	90 mg	1 x 20 mg	13,0	13,0 x 20 mg
			- 3 x 30 mg		- 39,0 x 30 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination					
Phosphat	20 mg / kg KG = 1 540 mg -	1 806 mg -	3 x 602 mg -	365	1095 x 602 mg -
	40 mg / kg KG = 3 080 mg	3 010 mg	5 x 602 mg	365	1825 x 602 mg
aktives Vitamin D					
Calcitriol	20 ng / kg = 1 540 ng -	1,5 µg -	3 x 0,5 µg -	365	1 095 x 0,5 µg -
	30 ng / kg = 2 310 ng	2,5 µg	5 x 0,5 µg	365	1 825 x 0,5 µg
<i>oder</i>					
Alfacalcidol	50 ng / kg KG = 3 850 ng	4 µg	4 x 1 µg	365	1460 x 1 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 20 mg	1 ILO	5.675,36 €	1,77 €	323,53 €	5.350,06 €
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 0,5 µg ⁵	100 WKA	77,66 €	1,77 €	5,25 €	70,64 €
Alfacalcidol 1 µg ⁵	100 WKA	96,81 €	1,77 €	6,76 €	88,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

⁵ Festbetrag

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 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 26. 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