

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 (neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte
Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, ≥ 1
Jahr)

Vom 16. Februar 2023

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	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	8
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Burosumab eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 die 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 Wirkstoff Burosumab (Crysvita) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 25. Juli 2022 hat Crysvita 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2022, 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 (FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, ≥ 1 Jahr) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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 vorliegenden Indikation um eine hypophosphatämische Osteomalazie 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 vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. 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.

Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert

werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden.

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.

In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 „Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können“ 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.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in

Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt.

In die einarmige Studie UX023T-CL201 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit TIO sowie Patientinnen und Patienten mit Epidermales-Nävus-Syndrom (ENS)-assoziiertes Osteomalazie eingeschlossen. Von den insgesamt 17 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers 14 Patientinnen und Patienten eine TIO auf. Die Studie UX023T-CL201 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 252 Wochen.

In die einarmige Studie KRN23-002 wurden insgesamt 14 erwachsene Patientinnen und Patienten mit TIO eingeschlossen. Die Studie KRN23-002 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 96 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 mussten eine bestehende Phosphatsubstitution bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga spätestens 2 Wochen vor dem Screening absetzen.

In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 erhielten die Patientinnen und Patienten Burosumab alle 4 Wochen subkutan. Im Studienverlauf konnte die Burosumab-Dosis, ausgehend von 0,3 mg/kg Burosumab zu Woche 0, schrittweise erhöht bzw. reduziert werden, um einen Nüchtern-Serumphosphat-Zielwert der Patientinnen und Patienten im Bereich von 2,5 bis 4,0 mg/dL zu erreichen.

Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

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 Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheiten behaftet. Da das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte beinhaltet, lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage treffen, ob bei den angegebenen Patientenzahlen eine Über- oder Unterschätzung vorliegt.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten 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: 2. Januar 2023):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

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) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten werden das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), 4 Jahren (18,5 kg), 12 Jahren (47,1 kg), 13 Jahren (52,4 kg) und 17 Jahren (67 kg) sowie das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) zugrunde gelegt.

Die Untergrenze der Dosisspanne von Burosumab mit 4,64 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 0,4 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg). Die Obergrenze von 154 mg ergibt sich aus der empfohlenen Höchstdosis von 2,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg). Die in der FI genannte maximale Höchstgrenze von 180 mg wird unter Berücksichtigung des Durchschnittsgewichts von 77 kg nicht erreicht und bleibt daher bei der Kostendarstellung unberücksichtigt. Die berechneten Dosierungen sind gemäß Fachinformation auf die näheren 10 mg ab- oder aufzurunden.

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.

Gemäß Fachinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden. Aus diesem Grund werden die Kosten für eine Calcitriol-Behandlung nur für Erwachsene abgebildet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	Kinder und Jugendliche			
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	Erwachsene			
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage oder 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, täglich zu den Mahlzeiten	365	1	365
aktives Vitamin D				
Calcitriol	Erwachsene ²			
	kontinuierlich, alle 1 - 2 Tage	182,5 - 365	1	182,5 - 365
<i>Oder</i>				
Alfacalcidol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

² Gemäß Fachinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden.

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	Kinder im Alter von 1 Jahr bis 12 Jahren				
	0,4 mg / kg KG = 4,64 mg -	10 mg -	1 x 10 mg	26,1	26,1 x 10 mg -
	90 mg	90 mg	3 x 30 mg		78,3 x 30 mg
	Jugendliche im Alter von 13 Jahren bis 17 Jahren				
	0,3 mg / kg KG = 15,72 mg -	20 mg -	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg -
	2 mg / kg KG = 134 mg	130 mg	4 x 30 mg + 1 x 10 mg		104,4 x 30 mg + 26,1 x 10 mg
	Erwachsene				
	0,3 mg / kg KG = 23,1 mg -	20 mg -	1 x 20 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 20 mg - 26,1 x 20 mg -
	2 mg / kg KG = 154 mg	150 mg	5 x 30 mg		65,0 x 30 mg - 130,5 x 30 mg
	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination					
Phosphat	1-Jährige				
	50 mg / kg = 580 mg	580 mg	1 x 612,2 mg	365	365 x 612,2 mg
	17-Jährige				
	50 mg / kg = 3 350 mg	3 350 mg	5 x 612,2 mg	365	1 825 x 612,2 mg
	Erwachsene				
	3 061 mg -	3 061 mg	5 x 612,2 mg -	365	1 825 x 612,2 mg -
4 897,6 mg	4 897,6 mg	8 x 612,2 mg	365	2 920 x 612,2 mg	
aktives Vitamin D					
Calcitriol	Erwachsene ²				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	0,25 µg -	0,25 µg -	1 x 0,25 µg -	182,5 - 365	182,5 x 0,25 µg -
	1 µg	1 µg	2 x 0,5 µg		730 x 0,5 µg
<i>Oder</i>					
Alfacalcidol	Kinder unter 20 kg Körpergewicht (2- bis 4-Jährige)				
	0,05 µg / kg = 0,58 µg -	0,58 µg -	1 x 0,5 µg	365	365 x 0,5 µg -
	0,05 µg / kg = 0,925 µg	0,93 µg	1 x 1 µg	365	365 x 1 µg
	Erwachsene und Kinder über 20 kg Körpergewicht (ab 5 Jahren)				
	1 µg - 3 µg	1 µg - 3 µg	1 x 1 µg - 3 x 1 µg	365	365 x 1 µg - 1095 x 1 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 10 mg	1 ILO	2 842,90 €	2,00 €	277,31 €	2 563,59 €
Burosumab 20 mg	1 ILO	5 675,36 €	2,00 €	554,62 €	5 118,74 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	8 507,83 €	2,00 €	831,92 €	7 673,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat 602 mg	100 UTA	23,98 €	1,20 €	1,47 €	21,31 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Calcitriol 0,25 µg ³	100 WKA	45,18 €	2,00 €	2,68 €	40,50 €
Calcitriol 0,5 µg ³	100 WKA	77,66 €	2,00 €	5,25 €	70,41 €
Alfacalcidol 0,5 µg ³	100 WKA	57,72 €	2,00 €	3,67 €	52,05 €
Alfacalcidol 1 µg ³	100 WKA	96,81 €	2,00 €	6,76 €	88,05 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023

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 „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfssteuer. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

³Festbetrag

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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Burosumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. August 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 17. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 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. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken