Burosumab
(X-chromosomale gebundene Hypophosphatämie) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: G18-05
Version: 1.0
Stand: 10.07.2018
Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
12.04.2018

Interne Auftragsnummer:
G18-05

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500
Medizinisch-fachliche Beratung:
- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:
- Carolin Weigel
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Burosumab, Familiäre hypophosphatämische Rachitis, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Burosumab, Familial Hypophosphatemic Rickets, Health Care Costs, Epidemiology
# Inhaltsverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seite</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tabellenverzeichnis</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzungsverzeichnis</td>
</tr>
<tr>
<td>1 Hintergrund</td>
</tr>
<tr>
<td>1.1 Verlauf des Projekts</td>
</tr>
<tr>
<td>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</td>
</tr>
<tr>
<td>2 Nutzenbewertung</td>
</tr>
<tr>
<td>3 Kosten der Therapie</td>
</tr>
<tr>
<td>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutendem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation</td>
</tr>
<tr>
<td>3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.1 Behandlungsdauer</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.2 Verbrauch</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.3 Kosten</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.5 Jahrestherapiekosten</td>
</tr>
<tr>
<td>3.2.6 Versorgungsanteile</td>
</tr>
<tr>
<td>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</td>
</tr>
<tr>
<td>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</td>
</tr>
<tr>
<td>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</td>
</tr>
<tr>
<td>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</td>
</tr>
<tr>
<td>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</td>
</tr>
<tr>
<td>5 Literatur</td>
</tr>
<tr>
<td>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabellenverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle</th>
<th>Seite</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient</td>
<td>9</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Abkürzungsverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Bedeutung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>GKV</td>
<td>gesetzliche Krankenversicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>KiGGS</td>
<td>KiGGS Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland</td>
</tr>
<tr>
<td>pU</td>
<td>pharmazeutischer Unternehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>XLH</td>
<td>X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1 Hintergrund

Burosumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der X-chromosomalen gebundenen Hypophosphatämie. Burosumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.


Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

---

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.
2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatzznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatzznutzens wird durch den G-BA bewertet.
3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie (XLH) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß des Anwendungsgebiets, wonach Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung indiziert ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

Schritt 1)


Schritt 2)


Schritt 3)

Der pU überträgt die oben genannte Prävalenzrate (Schritt 1) auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 14 Jahren in Deutschland (9 388 718). Aus der Altersgruppe der 14- bis < 18-Jährigen (3 084 127) entnimmt er auf Basis seiner Annahmen...
zum Ende des Skelettwachstums (Schritt 2) zusätzlich 20 % (616 825) und überträgt diese Summe (10 005 544) auf die oben genannte Prävalenzrate (Schritt 1). Somit ermittelt er 170 bis 500 Kinder und Jugendliche mit XLH, die sich noch in der Skelettwachstumsphase befinden. Die für die Übertragung der Prävalenzrate auf den Bevölkerungsumfang der Kinder und Jugendlichen in der Zielpopulation notwendigen absoluten Zahlen leitet er auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamts ab [8]. Da die Angaben nur in Altersgruppen aggregiert vorliegen, geht der pU hilfsweise davon aus, dass die Verteilung der Fallzahlen innerhalb der Altersgruppen gleichmäßig ist.

Schritt 4)
Der pU berechnet für die GKV-Zielpopulation 149 bis 437 Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche bis einschließlich 17 Jahren in der Skelettwachstumsphase mit XLH basierend auf Angaben des Bundesversicherungsamts für das Jahr 2016 [9], was einem GKV-Anteil von 87,3 % entspricht.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Zulassung beschränkt das Anwendungsgebiet auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die ein röntgenologischer Nachweis einer Knochenerkrankung vorliegt. Der pU geht darauf in seinen Ausführungen nicht weiter ein.
Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation


3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer


3.2.2 Verbrauch

Laut Zulassung wird Burosumab subkutan alle 2 Wochen injiziert. Der Zulassung sind folgende Informationen zur Dosierung zu entnehmen: „Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht, und die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,8 mg/kg Burosumab alle 2 Wochen. Die Höchstdosis beträgt 90 mg. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden“ [2]. Aus diesen Angaben leitet der pU eine Spanne von jährlich 26 Durchstechflaschen mit jeweils 10 mg/ml bis 78 Durchstechflaschen mit jeweils 30 mg/ml ab. Dies entspricht mit 10 bis 90 mg pro Behandlungstag der in der Zulassung angegebenen Mindest- beziehungsweise Höchstmenge.

Zusätzlich berechnet der pU für einen Durchschnittspatienten mit einem Körpergewicht von 34,22 kg (auf Basis eigener Auswertungen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer an dem Arzneimittel-Härtefallprogramm) einen Verbrauch von 26 Durchstechflaschen mit 30 mg/ml pro Jahr.

3.2.3 Kosten


3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies entspricht der Zulassung [2].
3.2.5 Jahrestherapiekosten


3.2.6 Versorgungsanteile


3.3 Konsequenzen für die Bewertung


4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Burosumab wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie</th>
<th>Bezeichnung der Patientengruppe</th>
<th>Anzahl der Patientinnen und Patienten</th>
<th>Kommentar</th>
</tr>
</thead>
</table>

a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie</th>
<th>Bezeichnung der Patientengruppe</th>
<th>Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €a</th>
<th>Kommentar</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Burosumab</td>
<td>Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung</td>
<td>102 010,48 bis 916 791,72</td>
<td>Die Berechnungen des pU basieren auf einer Dosierungsspanne von 10 mg bis 90 mg je Behandlungstag. Die Angaben sind plausibel.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.
5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.


Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 10 -


Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

**Externe Sachverständige**


<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Frage 1</th>
<th>Frage 2 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 3 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 4 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 5</th>
<th>Frage 6</th>
<th>Frage 7</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Das, Anibh Martin</td>
<td>ja</td>
<td>ja / nein</td>
<td>ja / nein</td>
<td>ja / nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

_Frage 1:_ Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

_Frage 2:_ Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

_Ergänzende Frage zu Frage 2:_ Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

_Frage 3:_ Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

_Ergänzende Frage zu Frage 3:_ Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

_Frage 4:_ Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

_Ergänzende Frage zu Frage 4:_ Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden
Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

_Frage 5:_ Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

_Frage 6:_ Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

_Frage 7:_ Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?