

Amendment 1/2



**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Burosumab

Dossierbewertung vom 16. Juli 2018

Datum des Amendments: 12. September 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	6
3. Liste der verwendeten Quellen	6
4. Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität	6
4.1.1 Grobmotorische Funktion: BOT-2	6
4.1.2 Funktion und Schmerzen: POSNA-PODCI	7
5. Diskussion und Fazit.....	8
Referenzen.....	9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grobmotorischen Funktion mittels BOT-2 in Studie UX023-CL201.....	6
Tabelle 2: Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI in Studie UX023-CL201.....	7

Abkürzungsverzeichnis

BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2 nd Edition
GEE	Generalised Estimation Equation
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
POSNA-PODCI	Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q2W	alle 2 Wochen
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie

1. Hintergrund

Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung [1].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. April 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurden die Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um multizentrische Studien ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Kindern zwischen 1–4 Jahren bzw. 5–12 Jahren untersucht wird.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juli 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 21. August 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Die grobmotorische Funktion wurde in der Studie UX023-CL201 mittels BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition) erhoben und in Dossier und Studienbericht des pU deskriptiv als Vergleich zwischen Baseline und Studienwoche 64 ausgewertet. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren legte der pU weiterführende Analysen der Ergebnisse des BOT-2 vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Analysen zur grobmotorischen Funktion (BOT-2).

Im Dossier vom 15. April 2018 reichte der pU Ergebnisse zu den Endpunkten Funktion und Schmerzen erhoben mittels POSNA-PODCI (Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) ein. Aufgrund der mangelnden Änderungsensitivität des Messinstruments POSNA-PODCI und der unzureichenden Beschreibung der Operationalisierung des Scorings, wurde auf eine Darstellung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung vom 16. Juli 2018 verzichtet. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren legte der pU weiterführende Informationen zur Operationalisierung vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der Operationalisierung sowie um eine Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte Funktion und Schmerzen erhoben mittels POSNA-PODCI in der Studie UX023-CL201.

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. August 2018 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen zum BOT-2 in der Studie UX023-CL201 bewertet. Zudem erfolgt die Bewertung der nachgereichten Informationen der Operationalisierung des POSNA-PODCI sowie die Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der Endpunkte Funktion und Schmerzen erhoben mittels POSNA-PODCI.

3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Burosumab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.08.2018 [4]
- Herstellerdossier zu Burosumab, Modul 4 [3]
- Studienbericht zu Woche 64, Studienprotokoll inkl. Amendments und statistischem Analyseplan der Studie UX023-CL201 [6]
- Clinical Outcome Assessment (COA)-Dossier [5]

4. Ergebnisse

4.1 Morbidität

4.1.1 Grobmotorische Funktion: BOT-2

Tabelle 1: Grobmotorischen Funktion mittels BOT-2¹⁾ in Studie UX023-CL201²⁾

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)			
	n	Baseline MW (SD)	Woche 64 MW (SD)	Δ Baseline und Woche 64 MWD [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Perzentile				
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	33,4 (25,98)	47,6 (27,72)	14,2 [9,25;19,15]; <0,0001
Normierter Score⁴⁾				
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	43,9 (9,39)	48,3 (10,95)	4,4 [1,99;6,81]; 0,001
Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“	25	11,1 (4,85)	14,2 (4,09)	3,0 [1,49;4,51]; 0,0004
Untertest „Kraft“	25	14,2 (5,00)	15,1 (5,26)	0,9 [0,10;1,70]; 0,03

¹⁾ Niedrigere Werte drücken eine schlechtere grobmotorische Funktion aus, höhere hingegen eine bessere Funktion.

²⁾ Ergebnisse stammen aus der schriftlichen Stellungnahme des pU [4]. Primäre Ergebnisoutputs der statistischen Analyse lagen nicht vor.

³⁾ Berechnung erfolgte mittels Einstichproben-t-Test (one-sample t-test).

⁴⁾ Der normierte Score bezieht sich auf eine US-amerikanische Referenzpopulation. Ein Wert von 50 auf der Skala „Kraft und Gewandtheit“ entspricht dem Durchschnittswert der Referenzpopulation. Ein Wert von 15 in den Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ entsprechen dem Durchschnittswert der Referenzpopulation.

Abkürzungen: Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q2W: alle 2 Wochen; SD: Standardabweichung.

Zur Analyse der grobmotorischen Funktion erhoben mittels BOT-2 standen 25 der 26 eingeschlossenen Studienteilnehmer zu Verfügung (Tabelle 1).

Über 64 Wochen zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen der grobmotorischen Funktion zugunsten der Therapie mit Burosumab. Dies war sowohl für den normierten Score der Skala „Kraft und Gewandheit“ und der Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ als auch für die Veränderung der Perzentile der Skala „Kraft und Gewandheit“ zu beobachten. Für die Untertests lagen keine Ergebnisse in Form von Perzentilen vor.

4.1.2 Funktion und Schmerzen: POSNA-PODCI

Tabelle 2: Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI¹⁾ in Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)		
	Baseline MW (SD)	Woche 64 MW (SD)	Veränderung zu Woche 64 LS Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Globale Funktionsskala ³⁾	37,5 (13,96)	43,1 (16,14)	6,02 [0,72;11,33]; 0,026
Funktion der oberen Extremitäten	52,1 (6,77)	53,3 (5,10)	1,9 [0,10;3,68]; 0,038
Sport / Körperliche Funktion	34,6 (15,7)	41,7 (15,7)	7,7 [2,58;12,91]; 0,003
Transfer und Mobilität	45,7 (10,88)	45,6 (18,38)	-0,34 [-6,47;5,78]; 0,91
Schmerz / Wohlbefinden	35,2 (15,26)	41,0 (17,04)	5,60 [-0,09;11,30]; 0,054
Glück und Zufriedenheit	43,6 (13,75)	45,8 (11,89)	2,18 [-1,58;5,93]; 0,26

¹⁾ Niedrigere Werte drücken eine stärkere Beeinträchtigung aus, höhere hingegen eine geringere Belastung.

²⁾ Primäre Analyse basiert auf einem GEE-Modell mit der Veränderung des Scores des POSNA-PODCI als abhängige Variable und Studienvsite, Zuteilung (Q2W, Q4W) und Interaktionsterm aus Studienvsite und Zuteilung sowie dem Baseline-Score des POSNA-PODCI als unabhängige Variablen.

³⁾ Skala setzt sich aus dem Durchschnitt der Itemwerte der vier Funktionsskalen (Funktion der oberen Extremitäten; Sport / Körperliche Funktion, Transfer und Mobilität, Schmerz / Wohlbefinden) zusammen.

Abkürzungen: Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; POSNA-PODCI: Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; SD: Standardabweichung.

Von allen Studienteilnehmern der Q2W-Dosierung waren Informationen zu Funktion und Schmerzen erhoben mittels POSNA-PODCI verfügbar (Tabelle 2).

Zwischen Baseline und Studienwoche 64 zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung auf der „Globalen Funktionsskala“, welche sich in zwei der vier eingehenden Funktionsskalen („Funktion der oberen Extremitäten“ und „Sport / Körperliche Funktion“) ebenfalls zeigte. Für die Funktionsskalen „Transfer und Mobilität“ und „Schmerz / Wohlbefinden“ als auch für die Skala „Glück und Zufriedenheit“ zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung zu Studienwoche 64.

5. Diskussion und Fazit

Patienten mit XLH zeigten unter der Therapie mit Burosumab statistisch signifikante Verbesserungen der grobmotorischen Funktion. Es wurde die Skala „Kraft und Gewandheit“ und deren Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ untersucht. Die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch aufgrund der fehlenden Relevanzschwelle unklar. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch den kleinen Stichprobenumfang und den fehlenden Vergleich limitiert.

Die Endpunkte Funktion und Schmerzen wurden in der Studie UX023-CL201 mittels POSNA-PODCI erhoben. Kritik an der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Operationalisierung (siehe Nutzenbewertung [2]) insbesondere bei der Scoreberechnung und dem Einsatz unterschiedlicher Fragebogenversionen konnte durch Informationen aus der schriftlichen Stellungnahme des pU bzw. durch eigene Recherche nach nicht bereitgestellten Quellen entkräftet werden. Neben den Limitationen der Validierungsstudien zum POSNA-PODCI bleibt die Einschätzung aus der Nutzenbewertung hinsichtlich der unzureichenden Güte der Änderungssensitivität bestehen. Der pU präsentiert Untersuchungen zur Änderungssensitivität, die auf Daten der zulassungsbegründeten Studie UX023-CL201 beruhen. Dies ist aufgrund der mangelnden externen Validität als kritisch anzusehen. Zudem werden mit dem Rickets Severity Scale (RSS) und dem Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) Ankerinstrumente eingesetzt, deren Geeignetheit zur Abbildung/Messung patientenrelevanter Endpunkte als nicht bzw. unzureichend eingeschätzt wurde [2]. Darüberhinaus wurden in der untersuchten Population Deckeneffekte im POSNA-PODCI sichtbar, was darauf hindeutet, dass die Beeinträchtigungen in Funktion und Schmerz in der vorliegenden Studienpopulation nicht adäquat bzw. ausreichend differenziert abgebildet werden können. Somit ist unklar, ob das Instrument POSNA-PODCI tatsächliche Veränderungen über die Zeit valide erfasst bzw. ob gemessene Veränderungen auch tatsächliche Veränderungen darstellen. Vor diesem Hintergrund ist die Veränderung des Scores des POSNA-PODCI weder aussagekräftig noch bewertbar hinsichtlich Veränderungen in den Endpunkten Funktion und Schmerz.

Darüberhinaus bestehen folgende Einschränkungen: In der Studie UX023-CL201 liegt kein Kontrollarm vor und die Aussagekraft ist deshalb stark limitiert. Ein solches Studiendesign ermöglicht keine Trennung zwischen Effekten durch die Studienmedikation und Alters- und Wachstumseffekten bei Endpunkten wie motorische Funktion oder Sport, sodass selbst bei vorliegender Validität keine belastbaren Schlüsse möglich wären. Es ist weiterhin unklar, ob vorangegangene Messzeitpunkte zu Studienwoche 24 und 40 in die Generalized Estimating Equation (GEE-) Modelle einbezogen wurden. Angaben aus den Studienunterlagen decken sich nicht mit den Angaben des pU aus der mündlichen Stellungnahme. Basierend auf den Studiendokumenten wurden vorherige Erhebungen nicht in die Analyse einbezogen. Falls sie dennoch im GEE-Modell berücksichtigt worden sind, ergibt sich hieraus die Frage zum Anteil fehlender Werte und wie mit potentiell fehlenden Werten umgegangen wurde.

Bei hohem Verzerrungspotential und geringer Aussagesicherheit zeigte sich unter der Therapie mit Burosumab eine statistisch signifikante Verbesserung der grobmotorischen Funktion bei Patienten mit XLH. Die klinische Relevanz dieser Verbesserung ist aufgrund mangelnder Relevanzschwellen nicht abschließend bewertbar. Die gemessenen Veränderungen der Endpunkte Funktion und Schmerz, erhoben mittels POSNA-PODCI, sind aufgrund der unzureichenden Änderungssensitivität des Instruments weder aussagekräftig noch bewertbar.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Crysvida: product information EMEA/H/C/004275; Anhang I-IV [online]. 19.02.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 08.05.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/004275/WC500245537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Burosumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab-D-349.pdf.
3. **Kyowa Kirin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Burosumab (Crysvida); Modul 4 A; X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH) [unveröffentlicht]. 2018.
4. **Kyowa Kirin.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stellungnahme zu Burosumab/Crysvida [unveröffentlicht]. 2018.
5. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Patient-reported outcome measures: clinical outcome assessment dossier; The Pediatric Orthopaedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI), National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) and 6-Minute Walk Test (6MWT) for pediatric patients with X-linked hypophosphatemia; Version 5.0 [unveröffentlicht]. 2017.
6. **Ultragenyx Pharmaceutical.** A randomized, open-label, dose finding, phase 2 study to assess the pharmacodynamics and safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH); KRN23 (UX023-CL201); Clinical study report - 64 weeks analysis [unveröffentlicht]. 2017.