

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur 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**

Dossierbewertung vom 1. Februar 2021

Datum des Amendments: 26. März 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Abkürzungsverzeichnis.....            | 3 |
| 1 Hintergrund.....                    | 4 |
| 2 Fragestellung.....                  | 4 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen ..... | 5 |
| 4 Ergebnisse .....                    | 5 |
| 4.1 Morbidität .....                  | 5 |
| Referenzen .....                      | 7 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| BPI-SF | Brief Pain Inventory-Short Form                                  |
| CL303  | UX023-CL303  |
| FAS    | Full Analysis Set  |
| G-BA   | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| k. A.  | Keine Angabe   |
| KI     | Konfidenzintervall   |
| N      | Anzahl   |
| nu     | normalised units   |
| PRO    | Patient-reported outcomes  |
| pU     | Pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RR     | Relatives Risiko   |
| SGB    | Sozialgesetzbuch   |
| VerfO  | Verfahrensordnung  |
| WOMAC  | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis         |
| XLH    | X-chromosomale Hypophosphatämie                                  |

## 1 Hintergrund

Burosumab (CRYSVITA®) 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.

Die Zulassung von Burosumab umfasste bisher die Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung [3].

Es erfolgte am 30. September 2020 die folgende Zulassungserweiterung:

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen [2].

Die Nutzenbewertung und das vorliegende Amendment beziehen sich gemäß Zulassungserweiterung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit XLH.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 24. Oktober 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die Zulassungsstudie UX023-CL303 (CL303) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der Anhörung am 9. März 2021 wurde vom pU angekündigt, Responderanalysen mit einem Schwellenwert von genau 15 % der Skalenspannweite für PROs der Studie CL303 nachzureichen. Am 12. März 2021 wurden vom pU Auswertungen nachgereicht.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 12. März 2021 im Nachgang an die Anhörung am 9. März 2021 durch den pU nachgereichten Auswertungen dargestellt.

### 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 22. Februar 2021 [5],
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 12. März 2021 [6],
- Nutzenbewertung zu Burosumab vom 1. Februar 2021 [4].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Morbidität

Die vom pU nachgereichten Auswertungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Auf Basis der vom pU nachgereichten Post-hoc-Responderanalysen mit einem Schwellenwert von genau 15 % der Skalenspannweite zeigt sich für die Subskala „Steifheit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Burosumab (RR [95%-KI]: 0,491 [0,250; 0,962],  $p = 0,0403$ ; adjustiertes RR [95%-KI]: 0,421 [0,178; 0,995],  $p = 0,0488$ ). Für die Subskala „Physische Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 0,810 [0,397; 1,653],  $p = 0,6591$ ; adjustiertes RR [95%-KI]: 0,827 [0,337; 2,028],  $p = 0,6792$ ). Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht. Für die anderen in der Nutzenbewertung herangezogenen patientenberichteten Endpunkte, für die post hoc Responderanalysen mit einem Schwellenwert von genau 15 % der Skalenspannweite möglich wären, wurden ebenfalls keine Responderanalysen nachgereicht.

Aus den Angaben des pU geht nicht eindeutig hervor, wie die vom pU dargestellten nicht-adjustierten RR inklusive 95%-KI sowie p-Werte berechnet wurden. Für die Berechnung dieser Effektschätzer und p-Werte wird auf einen Artikel verwiesen, der verschiedene Methoden zur Berechnung exakter Konfidenzintervalle [1] umfasst. Welche Methode zum Einsatz kam, ist nicht beschrieben.

Zur Berechnung der adjustierten Effektschätzer wird auf einen Artikel verwiesen, in dem hauptsächlich die Umrechnung von adjustierten Odds Ratio, die mittels logistischer Regression ermittelt wurden, in Relative Risiken beschrieben wird [7]. Die Rationale für die Wahl der Adjustierungsfaktoren durch den pU ist hierbei jedoch unklar. Als unabhängige Variablen wurden vom pU neben der Behandlungsgruppe die Faktoren „Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter“ angegeben, die stratifizierte Randomisierung erfolgte allerdings gemäß folgenden Faktoren:

- Durchschnittliche Schmerzen in den letzten 7 Tagen (Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 5  $\leq 6,0$  vs.  $> 6,0$ ) und
- Region (Nordamerika/Europa vs. Japan vs. Südkorea).

Es ist unklar, ob für die Subskala „Steifheit“ auch unter adäquater Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt worden wäre.

Tabelle 1: Responderanalysen für den WOMAC zu Woche 24, Full Analysis Set <sup>1)</sup>

| CL303   | Burosumab<br>N = 68          | Placebo<br>N = 66 |
|---|------------------------------|-------------------|
| <b>Schmerzen</b>  |                              |                   |
| Responder zu Woche 24, n (%)                                    | k. A.                        | k. A.             |
| Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert                               | k. A.                        |                   |
| <b>Steifheit</b>  |                              |                   |
| Responder <sup>2)</sup> zu Woche 24, n (%)                      | 21 (30,9)                    | 10 (15,2)         |
| Relatives Risiko [95%-KI] <sup>3)4)</sup> ; p-Wert              | 0,491 [0,250; 0,962]; 0,0403 |                   |
| Adjustiertes Relatives Risiko [95%-KI] <sup>4)5)</sup> ; p-Wert | 0,421 [0,178; 0,995]; 0,0488 |                   |
| <b>Physische Funktion</b>                                       |                              |                   |
| Responder <sup>2)</sup> zu Woche 24, n (%)                      | 14 (20,6)                    | 11 (16,7)         |
| Relatives Risiko [95%-KI] <sup>3)4)</sup> ; p-Wert              | 0,810 [0,397; 1,653]; 0,6591 |                   |
| Adjustiertes Relatives Risiko [95%-KI] <sup>4)5)</sup> ; p-Wert | 0,827 [0,337; 2,028]; 0,6792 |                   |

<sup>1)</sup> Alle Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung.

<sup>2)</sup> Responder sind definiert als Studienteilnehmende, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 nu aufwiesen.

<sup>3)</sup> Angabe des pU: „Die Relativen Risiken wurden anhand einer 2 x 2-Kontingenztafel berechnet. Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Chang und Zhang [1].“

<sup>4)</sup> Der Effektschätzer und die Konfidenzintervalle wurden für den Vergleich von Placebo vs. Burosumab berechnet.

<sup>5)</sup> Angabe des pU: „Die adjustierten Relativen Risiken und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Zhang und Yu bestimmt (unabhängige Variablen: Behandlungsgruppe, Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter) [7].“

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; nu: normalised units; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

## Referenzen

1. **Chan IS, Zhang Z.** Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999;55(4):1202-1209.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Crysvida (Burosumab): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_de.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie), vom 2. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Burosumab\\_D-492\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (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; 2021. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4127/2020-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Burosumab\\_D-588.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4127/2020-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-588.pdf).
5. **Kyowa Kirin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Burosumab (Crysvida) [unveröffentlicht]. 22.02.2021.
6. **Kyowa Kirin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Burosumab (Crysvida), Nachreichung [unveröffentlicht]. 15.03.2021.
7. **Zhang J, Yu KF.** What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *Jama* 1998;280(19):1690-1691.