

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie UX023-CL301 herangezogen. Die Studie UX023-CL301 ist eine offene RCT zum Vergleich von Burosumab mit einer oralen Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologisch nachgewiesener XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) Total Score von mindestens 2.

Bei Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten der Serumphosphat-Wert (Nüchternwert) unter 3,0 mg/dl liegen. Eine PHEX-Mutation oder eine Variante mit unklarer

Bedeutung musste bei der Patientin oder dem Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung vorhanden sein. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneintritt eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder  $\geq 3$  Jahren) oder für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder  $< 3$  Jahren) bis 7 Tage vor der Randomisierung (Wash-out-Phase).

Nach der Screeningphase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS Total Score  $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  vs.  $\geq 5$  Jahre) und Region (Japan vs. Rest der Welt) den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Burosumab) wurden 29 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Phosphatsubstitution) 32 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 64 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten der Studienzentren in Europa, USA, Kanada und Australien an einer bis zu 76-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Burosumab erhielten. Diese 1-armige Extensionsphase ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. 8 (28 %) Kinder erhielten im Verlauf der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab. 2 dieser 8 Kinder erhielten die Dosierhöhung erst in Woche 64. Wie viele der anderen 6 Kinder eine weitere Dosiserhöhung erhalten hätten, wenn sie gemäß Fachinformation behandelt worden wären, ist unklar. Inwieweit diese Diskrepanz zwischen der maximal möglichen Dosis in der Studie UX023-CL301 und der nach Fachinformation möglichen maximalen Dosis Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese verbleibende Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation der Veränderung der Rachitis gemessen anhand des Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### ***Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score unter 2***

In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 eingeschlossen.

Für die Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe (1 bis 12 Jahre) mit einem RSS Total Score unter 2 liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

***Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren***

Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren wurden nicht in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen.

Für die Patientengruppe in der Altersgruppe (13 bis 17 Jahre) liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

**Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die vorliegende Nutzenbewertung von Burosumab wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Phosphatsubstitution mit begleitender Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen.

Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen. Hierzu wurden den Prüffärztinnen und Prüffärzten Therapieempfehlungen von Experten aus der EU und den USA zur Verfügung gestellt. Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der oralen Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20 bis 40 mg/kg/Tag in 2 bis 5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45 bis 70 mg/kg/Tag in 3 bis 4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.

Laut Fachinformation, eines in Deutschland in diesem Anwendungsgebiet zur oralen Phosphatsubstitution zugelassenen Produkts, sollen 50 mg Phosphat pro kg Körpergewicht bei Kindern nicht überschritten werden. In der S1-Leitlinie zu hereditären hypophosphatämische Rachitiden werden 20 bis 40 mg Phosphat/kg/Tag in mehreren Einzeldosen empfohlen. Laut Haffner 2019 werden Startdosierungen von 20 bis zu 60 mg/kg/Tag zur Behandlung der Hypophosphatämie empfohlen. Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45 bis 70 mg/kg/Tag) erscheint daher relativ hoch.

Gemäß den Angaben in Modul 4 A lagen die tatsächlich in der Studie verabreichten oralen Phosphat-Dosierungen durchschnittlich bei 20 bis 60 mg/kg/Tag. Etwa 25 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Phosphat-Dosis > 50 mg/kg. Häufige mögliche Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution (z. B. Hyperparathyreoidismus, Hypocalcämie, Nephrocalzinose) wurden in der Studie UX023-CL301 durch regelmäßige Labor- und körperliche Untersuchungen engmaschig monitoriert und eine Dosisanpassung konnte bei Bedarf vorgenommen werden. Daher bleibt die Phosphat-Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

**Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie UX023-CL301 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Zudem bestehen für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, Unsicherheiten hinsichtlich der maximal möglichen Dosierung im Burosumabarm der Studie UX023-CL301.

Daher können auf Basis der in der Studie UX023-CL301 gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Gehfähigkeit (6MWT)*

Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der absoluten Laufstrecke (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter im Burosumabarm im Vergleich zum Kontrollarm). Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt dabei allerdings bei 2,3 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Zudem unterscheiden sich die Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich voneinander. Diese Unterschiede sind trotz Adjustierung in den Auswertungen für u. a. den jeweiligen Wert zu Studienbeginn relevant: Im Burosumabarm legten die Kinder zu Studienbeginn 365,9 m zurück (dies entspricht ca. 62 % der zu erwartenden Laufstrecke), im Kontrollarm hingegen 450,5 m (dies entspricht ca. 76 % der zu erwartenden Laufstrecke). Durch diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, ist von einem höheren Steigerungspotenzial in der Gehfähigkeit bei den Kindern im Burosumabarm als bei den Kindern im Kontrollarm auszugehen. Bei der Änderung der Gehfähigkeit, dargestellt als prozentualer Anteil der erwarteten Laufstrecke, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für die Gehfähigkeit (6MWT) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility)*

Für den Endpunkt körperliche Funktion/Mobilität erhoben mittels des Pediatric Physical Function Mobility Domain Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue)*

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schmerz (PROMIS Pediatric Pain Interference)*

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schmerzintensität (gemessen mittels Face Pain Scale – Revised [FPS-R])*

Für den Endpunkt Schmerzintensität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Dentale Ereignisse*

Für den Endpunkt dentale Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie UX023-CL301 wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *SUEs und schwere UEs*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

##### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege (UEs), des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Obstipation (UEs)

Für den Endpunkt Obstipation (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 vor. Für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren und / oder einem RSS Total Score unter 2 liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Burosumab für diese Patientengruppen getrennt abgeleitet.

#### ***Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score von mindestens 2***

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs.

Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten. Diese Einschätzung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (wie bspw. 6MWT) sowie der Tatsache, dass sich die negativen Effekte ausschließlich in Endpunkten aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2***

Für die Patientengruppe der Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2 liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

***Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit XLH***

Für die Patientengruppe mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab.

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution <sup>b</sup>	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren: RSS Total Score $\geq 2,0$ ▪ Zusatznutzen nicht belegt RSS Total Score $< 2,0^c$ ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Jugendliche mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren <sup>c</sup> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.  c. Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSS: Rickets Severity Score; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

**Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Burosumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.