

## 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 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).

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>
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU formuliert eine abweichende Fragestellung. Dies ist nicht sachgerecht, zur Erläuterung siehe untenstehenden Abschnitt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Phosphatsubstitution in Verbindung mit einer Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol), durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### *Abweichende Fragestellung des pU*

Der pU weicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und unterscheidet bei Erwachsenen mit XLH 2 Patientengruppen:

- 1) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen
- 2) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen

Ein Ansprechen zeigt sich aus Sicht des pU hauptsächlich durch das Erreichen einer Serumphosphatkonzentration im unteren Normbereich von  $\geq 2,5$  mg/dl. Zusätzlich seien für die Bewertung des Therapieansprechens die Verbesserung klinischer Symptome zu betrachten.

Der pU geht insgesamt davon aus, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe anspricht. Da bei diesen Patientinnen und Patienten eine weitere Phosphatsubstitution aufgrund möglicher Nebenwirkungen nicht angezeigt sei, legt der pU für die von ihm als Population 2 definierte Patientenpopulation Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Population der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, betrachtet der pU in seinem Dossier nicht und legt für diese Patientenpopulation entsprechend keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

### ***Vorgehen des pU nicht sachgerecht***

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Zum einen sind aus der vom pU vorgelegten Evidenz die von ihm gewählten Kriterien des Ansprechens (Serumphosphatkonzentration  $\geq 2,5$  mg/dl und verschiedene Symptome) sowie die zeitliche Begrenzung des Ansprechens auf 1 Jahr nicht abzuleiten. Zum anderen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet derzeit auch nicht ableiten, dass für symptomatische Patientinnen und Patienten, die unter einer Phosphatsubstitution keine Verbesserung der klinischen Symptome erreicht haben, eine weitere Phosphatsubstitution grundsätzlich nicht mehr angezeigt ist. Auch der pU legt hierzu keine hinreichend überzeugende Argumentation vor.

Für seine Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, verweist der pU auf die Studie für die Zulassungserweiterung von Burosumab (RCT UX023-CL303). Der pU führt an, dass die Patientinnen und Patienten der Studie zu einem Zeitpunkt in der Anamnese bereits eine Phosphatsubstitution erhalten hatten, aber dennoch eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Daraus leitet der pU ab, dass die Patientinnen und Patienten nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben und überträgt diese Aussage auf die Gesamtpopulation der Erwachsenen mit XLH. Daher sei in Anbetracht des fehlenden Ansprechens und der möglichen Nebenwirkungen eine Phosphatsubstitution für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für deren Unwirksamkeit. Weitere Belege zu Nutzen oder Schaden einer Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben, legt der pU nicht vor.

In der Konsequenz legt der pU für die Patientenpopulation, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution anspricht, BSC als Vergleichstherapie fest, da aus seiner Sicht Therapiealternativen fehlen. Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt.

Der Argumentation des pU wird daher nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird ohne Unterteilung der Patientenpopulation für die gesamte Zielpopulation durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Der pU zieht für seine abweichende Fragestellung die RCT UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo für die Bewertung heran. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Der pU legt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo bei Erwachsenen mit XLH vor. In diese Studie wurden insgesamt 134 Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Einschlusskriterien waren zudem eine Serumphosphatkonzentration  $< 2,5$  mg/dl und das Bestehen von Skelettschmerzen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die Phosphat oder Vitamin-D-Metaboliten eingenommen hatten, sowie solche mit erhöhten Serumkalziumkonzentrationen oder Erhöhung der Serumkonzentration des intakten Parathormons.

Die Zuteilung erfolgte zufällig und stratifiziert nach Schmerzintensität und Region auf die Studienarme Burosumab (N = 68) und Placebo (N = 66). Die kontrollierte Behandlungsphase (Burosumab vs. Placebo) umfasste 24 Wochen. Danach wechselten die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Burosumabarm, in dem die Behandlung bis Woche 96 fortgesetzt wurde. In den Studienzentren der USA war eine Fortsetzung der Behandlung bis maximal Woche 149 möglich.

Die Burosumab- bzw. Placebo-Gabe erfolgte alle 4 Wochen subkutan. Als Begleittherapie war insbesondere die Einnahme von Schmerzmitteln in gleichbleibender Dosis und konstantem Behandlungsschema möglich. Die Einnahme von Phosphat oder aktivem Vitamin D (z. B. Calcitriol) zur Behandlung der XLH war in der Studie nicht erlaubt und eine bestehende Phosphatsubstitution musste bei Einwilligung zur Studienteilnahme abgesetzt werden. Laut Studienprotokoll bestand die Möglichkeit einer Rescue-Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, z. B. bei traumatischen Frakturen oder anstehenden ungeplanten Operationen. In diesen Fällen wäre der Prüfarzt oder die Prüfarztin hinsichtlich der Gruppenzuteilung der Patientin oder des Patienten entblindet und die Studienmedikation abgebrochen worden. Die Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie hätten weiterhin an der Studie teilnehmen und vorübergehend eine orale Phosphat- und Vitamin-D-Therapie erhalten können, die Daten ab der Entblindung sollten jedoch gemäß Protokoll nicht in die Auswertungen eingehen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mittlere Serumphosphatkonzentrationen, jeweils gemessen 2 Wochen nach Burosumabgabe (Mitte des Dosisintervalls), oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### ***Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus der Studie UX023-CL303 für die Nutzenbewertung***

Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt wurde.

Der G-BA hat für die Behandlung Erwachsener mit XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit der Gabe von Calcitriol oder Alfacalcidol zur Vitamin-D-Substitution festgelegt. In der Studie UX023-CL303 war die Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen. Es gab zwar die Möglichkeit, Phosphat und aktives Vitamin D unter bestimmten Bedingungen im Sinne einer Rescue-Therapie zu erhalten. Diese war jedoch nur dann vorgesehen, wenn bei einer Patientin oder einem Patienten während des placebokontrollierten Zeitraums ein akutes Ereignis eintrat, bei dem eine Behandlung der XLH mit Phosphat und aktivem Vitamin D als medizinisch notwendig erachtet wurde. Der in der Studie vorgesehene eingeschränkte Einsatz von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bildet somit den Einsatz im Versorgungsalltag nicht sachgerecht ab. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führen sollte. Da für die kontrollierte Studienphase in der Placebogruppe keine Behandlungsabbrüche aufgetreten sind, ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten keine Rescue-Therapie und somit keine Phosphatsubstitution erhalten haben.

Sachgerechte Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution im Sinne der Leitlinie (eine deutliche Parathormon-Erhöhung oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus) lagen in der Studie UX023-CL303 nicht in relevantem Ausmaß vor. Folglich wäre für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie indiziert gewesen.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit XLH liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.  c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen 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.