



IQWiG-Berichte – Nr. 856

**Burosumab
(X-chromosomal gebundene
Hypophosphatämie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-15
Version: 1.0
Stand: 19.12.2019

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

26.09.2019

Interne Auftragsnummer

G19-15

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

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Anja Schwalm
- Carolin Weigel

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	5
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	5
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	6
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	6
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	7
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	7
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
5 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
XLH	X-linked hypophosphatemia (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie)

1 Hintergrund

Burosumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie (XLH). Burosumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs 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 gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der 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

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 12.04.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 04.10.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2019 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Burosumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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 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. 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.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

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. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 XLH nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem Anwendungsgebiet, 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 führt zunächst eine Aktualisierung seiner Schätzung aus dem 1. Verfahren zu Burosumab [3] durch und gibt so eine Anzahl von 152 bis 455 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Er gibt an, diese Spanne sei möglicherweise über- oder unterschätzt und mit einer großen Unsicherheit behaftet. Daher zieht der pU die im Beschluss vom 04.10.2018 zum 1. Verfahren zu Burosumab vom G-BA angegebene Anzahl von 200 bis 500 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heran [4].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, die vom G-BA angegebene Anzahl heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist in den Tragenden Gründen zum Beschluss [5] darauf hin, dass die damals vom pU angegebene Anzahl die Basis des Beschlusses darstellte, diese jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist. In der zugehörigen Dossierbewertung [6] wurden die folgenden maßgeblichen Gründe für die Unsicherheiten genannt:

- Die vom pU angegebenen Prävalenzen sind unsicher.
- Der pU veranschlagte für Patientinnen und Patienten von 14 bis < 18 Jahren einen Anteil von lediglich 20 %, die sich noch in einer Skelettwachstumsphase befinden. Andere Quellen geben jedoch ein Körpergrößenwachstum an, das bis zum Alter von 18 Jahren [7] bzw. bei Mädchen ungefähr 16 Jahren und bei Jungen 18 bis 20 Jahren [8,9] reicht.

Wegen dieses Vorgehens des pU wurde insgesamt die damals von ihm angegebene Anzahl von 149 bis 437 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt bewertet [6]. Der G-BA hat in seinem Beschluss mit 200 bis 500 Patientinnen und Patienten eine etwas höhere Anzahl ausgewiesen [4].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da XLH eine genetische Erkrankung ist, geht der pU für die künftigen Jahre bis 2022 von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz aus. Entsprechend leitet er für diese Jahre keine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ab.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie alle 2 Wochen aus (26 Behandlungstage pro Jahr). Dies trifft auf die Patientinnen und Patienten bis zum Ende des Skelettwachstums zu.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation wird Burosumab subkutan alle 2 Wochen injiziert. Der Fachinformation ist eine übliche Erhaltungsdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen zu entnehmen [2]. Der pU folgt dem Vorgehen des G-BA [5]:

Für die untere Grenze veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 11,6 kg (Durchschnitt bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren [10]), woraus ein Verbrauch von 10 mg pro Behandlungstag resultiert. Dies entspricht jährlich 26 Durchstechflaschen mit jeweils 10 mg.

Für die obere Grenze veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 67 kg (Durchschnitt bei Jugendlichen im Alter von 17 bis < 18 Jahren [10]), wodurch er einen aufgerundeten Verbrauch von 60 mg pro Behandlungstag veranschlagt. Dies entspricht jährlich 52 Durchstechflaschen mit jeweils 30 mg.

Es ist zu beachten, dass für die obere Grenze bei Rundung der Dosis je Behandlungstag von 53,6 mg auf 50 mg – da laut Fachinformation alle Dosen auf 10 mg genau abgemessen werden sollen [2] – ein niedrigerer Verbrauch entsteht als vom pU veranschlagt. Bei einem höheren Körpergewicht oder einer Dosiserhöhung kann ein höherer Verbrauch entstehen, wobei pro Behandlungstag die Höchstdosis laut Fachinformation 90 mg beträgt [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Burosumab ist in Durchstechflaschen mit 10 mg, 20 mg oder 30 mg erhältlich.

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU zu den Kosten von Burosumab mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2019 überein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Burosumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 81 481,14 € bis 488 017,92 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind bei der von ihm veranschlagten Spanne des Verbrauchs plausibel. Bei höherem Verbrauch (bis zu 90 mg pro Behandlungstag [2], siehe Abschnitt 3.2.2) können höhere Jahrestherapiekosten entstehen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Anteilen der mit Burosumab behandelten Patientinnen und Patienten. Er gibt an, eine Behandlung mit Burosumab werde bei allen Patientinnen und Patienten mit XLH sowohl ohne als auch mit Vortherapie angestrebt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU herangezogene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf einer vom pU im 1. Verfahren zu Burosumab angegebenen und mit Unsicherheiten behafteten Anzahl. Maßgeblich für die Unsicherheiten waren vom pU angegebene unsichere Prävalenzen sowie ein für Patientinnen und Patienten von 14 bis < 18 Jahren vom pU veranschlagter niedriger Anteil derjenigen, die sich noch in einer Skelettwachstumsphase befinden.

Die Angaben des pU zu der Spanne der Jahrestherapiekosten von Burosumab pro Patientin bzw. Patient sind bei der von ihm veranschlagten Spanne des Verbrauchs plausibel. Bei höherem Körpergewicht oder einer Dosiserhöhung und entsprechend höherem Verbrauch (bis zu 90 mg pro Behandlungstag [2]) können höhere Jahrestherapiekosten entstehen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Burosumab wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit 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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Burosumab	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	200–500	Die Anzahl basiert auf einer vom pU im 1. Verfahren zu Burosumab angegebenen und mit Unsicherheiten behafteten Anzahl. Maßgeblich für die Unsicherheiten waren vom pU angegebene unsichere Prävalenzen sowie ein für Patientinnen und Patienten von 14 bis < 18 Jahren vom pU veranschlagter niedriger Anteil derjenigen, die sich noch in der Skelettwachstumsphase befinden.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Burosumab	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	81 481,14–488 017,92	Die Angaben des pU sind bei der von ihm veranschlagten Spanne des Verbrauchs von 10 mg bis 60 mg pro Behandlungstag plausibel. Bei höherem Verbrauch (bis zu 90 mg pro Behandlungstag [2]) können höhere Jahrestherapiekosten entstehen.
<p>a. Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie</p>			

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Kyowa Kirin. CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 08.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Kyowa Kirin. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Burosumab (Crysvita); X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH); Modul 3A [online]. 27.03.2018 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2390/2018-03-27_Modul3A_Burosumab.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Burosumab [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 04.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3515/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Burosumab [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 04.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5295/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-05 [online]. 10.07.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 644). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-05_Burosumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.
8. Eppinger M, Müller M. Pädiatrie für Studium und Praxis unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen: 2017/2018. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2016.
9. Reinken L, Van Oost G. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. Klin Padiatr 1992; 204(3): 129-133.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 01.08.2018 [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.