

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Burosumab (D-784)

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	20
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH.....	32
5.2	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	68
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Oheim, Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	72
5.4	Stellungnahme von Dr. Seefried, Osteologie - Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH	88
5.5	Stellungnahme des Netzwerkes Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.....	105
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	131
D.	Anlagen.....	138
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	138
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	156

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Burosumab (Crysvita) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Crysvita zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. April 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet „Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Oktober 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von August 2020 bis Juli 2021 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Februar 2022 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 31. Januar 2022 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Burosumab (D-784) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Burosumab (D-784) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (D-784) (Crysvita) gemäß Fachinformation

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Neben Burosumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Arzneimittel zugelassen: Phosphat, Calcitriol und Alfacalcidol.

Da es sich bei der XLH um eine familiäre hypophosphatämische Rachitis handelt, ist der Einsatz von aktivem Vitamin D (Wirkstoffe Calcitriol und Alfacalcidol) für die vorliegende Indikation zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung der XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL sind: „38. *Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann*“.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In die Evidenzsynopse für die Behandlung von XLH wurde die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019 eingeschlossen. Diese Leitlinie enthält Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH.

Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.

Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. *Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann*“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.

Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.

Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.

In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.

Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab (D-784) wie folgt bewertet:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. In der Studie UX023-CL303 wurden insgesamt 134 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Burosumab; N=68) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=66) randomisiert.

Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, deren XLH-Diagnose anhand klinischer und biochemischer bzw. molekularbiologischer Kriterien bestätigt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen: dokumentierte PHEX-Mutation und/oder iFGF23-Spiegel im Serum > 30 pg/ml nach Kainos-Assay. Weiteres Einschlusskriterium war ein erniedrigter Serumphosphatwert (<2,5 mg/dL). Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossene Patientenpopulation musste eine Symptomatik in Form von Skelettschmerzen aufweisen, die auf die XLH und die dadurch verursachte Osteomalazie zurückzuführen war. Asymptomatische erwachsene Patientinnen und Patienten wurden in die Studie UX023-CL303 nicht eingeschlossen.

In der Studie UX023-CL303 wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 14 Tagen vor der 2. Screeningvisite Phosphat oder Vitamin-D-Metabolite eingenommen hatten. Zusätzlich wurden Personen mit erhöhten Serumkalziumkonzentrationen oder Erhöhung der Serumkonzentration des intakten Parathormons, ausgeschlossen.

Die Studie UX023-CL303 gliedert sich in eine Screening- und eine 24-wöchige Behandlungsperiode. Anschließend folgte eine einarmige, offene Extensionsphase in der alle Studienteilnehmenden Burosumab bis Woche 96 erhielten. In den Studienzentren der USA war eine Fortsetzung der Behandlung bis maximal Woche 149 möglich.

Die Behandlung mit Burosumab erfolgte in der Studie UX023-CL303 gemäß Fachinformation mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg alle 4 Wochen.

Primärer Endpunkt war in der Studie UX023-CL303 das Erreichen des mittleren Serumphosphatwertes oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte des Dosiszyklus. Darüber hinaus wurden in der Studie UX023-CL303 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.

In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.

Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den

Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvita wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quelle² zur Prävalenz wird auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen. Zusätzlich wurde eine Routinedatenanalyse für Deutschland identifiziert, die eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wird nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crysvita (Wirkstoff: Burosumab (D-784)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab (D-784) muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

² Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3): e871-e878.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne von Burosumab mit 77 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 1,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) aufgerundet auf die näheren 10 mg. Die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg.

Gemäß der aktuellsten Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 40 mg elementares Phosphat pro kg Körpergewicht (KG), auf mindestens 5 Einzelgaben verteilt, verabreicht werden⁴. Arzneimittel zur Phosphatsubstitution mit der Darreichungsform Infusionslösung scheinen bei 5-mal täglicher Anwendung ungeeignet. Das verbleibende Arzneimittel wird als Überzogene Tablette mit 602 mg Wirkstoff abgegeben. Die empfohlene Untergrenze von 20 mg / kg KG beträgt bei dem durchschnittlichen KG Erwachsener (77 kg) 1 540 mg Phosphat pro Tag. Diese Dosis kann aufgerundet auf 3 Tagesdosen verteilt werden. Bei der Obergrenze von 3 080 mg Phosphat pro Tag (40 mg x 77 kg KG) ist eine Aufteilung auf 5 Einzelgaben pro Tag möglich (5 x 602 mg Überzogene Tablette).

Gemäß der Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 30 ng Calcitriol pro kg KG oder 50 ng Alfacalcidol pro kg KG, aufgeteilt auf 1-2 Einzeldosen, verabreicht werden⁴.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, 3-5 x täglich	365	1	365
aktives Vitamin D				
Calcitriol	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁴ DGKED e.V. S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>oder</i>					
Alfacalcidol		kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung Therapie	der	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Burosumab		1,0 mg / kg KG = 77 mg	80 mg -	2 x 30 mg +	13,0	26,0 x 30 mg +
		90 mg	90 mg	1 x 20 mg	13,0	13,0 x 20 mg
				- 3 x 30 mg		- 39,0 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination						
Phosphat		20 mg / kg KG = 1 540 mg -	1 806 mg -	3 x 602 mg -	365	1095 x 602 mg -
		40 mg / kg KG = 3 080 mg	3 010 mg	5 x 602 mg	365	1825 x 602 mg
aktives Vitamin D						
Calcitriol		20 ng / kg = 1 540 ng -	1,5 µg -	3 x 0,5 µg -	365	1 095 x 0,5 µg -
		30 ng / kg = 2 310 ng	2,5 µg	5 x 0,5 µg	365	1 825 x 0,5 µg
<i>oder</i>						
Alfacalcidol		50 ng / kg KG = 3 850 ng	4 µg	4 x 1 µg	365	1460 x 1 µg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 20 mg	1 ILO	5.675,36 €	1,77 €	323,53 €	5.350,06 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	8 507,83 €	1,77 €	485,29 €	8 020,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat 602 mg	100 UTA	23,98 €	1,77 €	0,86 €	21,35 €
Calcitriol 0,5 µg ⁵	100 WKA	77,66 €	1,77 €	5,25 €	70,64 €
Alfacalcidol 1 µg ⁵	100 WKA	96,81 €	1,77 €	6,76 €	88,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

⁵ Festbetrag

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab (D-784) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Burosumab (D-784) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14.06.2022; 06.07.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Burosumab (D-784)

(Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 17.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

1. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Burosumab (D-784) in der Fassung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 26.05.2021 B4) werden aufgehoben.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Burosumab (D-784) wie folgt ergänzt:

Burosumab (D-784)

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT 26.08.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. September 2020):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Burosumab (D-784) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

ca. 410- 810 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crystvita (Wirkstoff: Burosumab (D-784)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crystvita-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab (D-784) muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab	278 090,80 €- 312 810,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	
Phosphat	233,78 € - 389,64 €
aktives Vitamin D	
Calcitriol	773,51 € - 1 289,18 €
<i>oder</i>	
Alfacalcidol	1 288,89 €
	Summe
Phosphat + Calcitriol	1 007,29 € - 1 678,82 €
Phosphat + Alfacalcidol	1 522,67 € - 1 678,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Burosumab**

(Überschreitung 50 Millionen Euro Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 17.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 26.05.2021 B4) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Burosumab wie folgt ergänzt:

Burosumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. September 2020):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

ca. 410 bis 810 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crysvita (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab	278 090,80 € – 312 810,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	
Phosphat	233,78 € – 389,64 €
aktives Vitamin D	
Calcitriol	773,51 € – 1 289,18 €
oder	
Alfacalcidol	1 288,89 €
	Summe
Phosphat + Calcitriol	1 007,29 € – 1 678,82 €
Phosphat + Alfacalcidol	1 522,67 € – 1 678,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Burosumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Burosumab
- **Handelsname:** Crysvita
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypophosphatämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kyowa Kirin GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2022
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-01-D-784)

Modul 1

(pdf 520,07 kB)

Modul 2

(pdf 279,85 kB)

Modul 3B

(pdf 1,20 MB)

Modul 4B

(pdf 3,56 MB)

Modul 4 B Anhang 4-G

(pdf 55,51 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 459,73 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/789/>

02.05.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie) Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Burosumab (Crysvita)

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

- eine Phosphatsubstitution

Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 556,44 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Burosumab - 2022-02-01-D-784*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.04.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Burosumab (D-784)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kyowa Kirin GmbH	23.05.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	19.05.2022
Prof. Dr. Oheim, Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	20.05.2022
Dr. Seefried, Osteologie / Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH	22.05.2022
Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.	23.05.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.05.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Kyowa Kirin GmbH						
Herr Dr. Döb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Maessen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Klisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Katzenmaier	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Oheim, Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf						
Herr Prof. Dr. Oheim	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Seefried, Osteologie / Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH						
Herr Dr. Seefried	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.						
Herr Prof. Dr. Mohnike	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-784 IQWiG-Bericht Nr. 1338 V1.0 vom 25.04.2022
Stellungnahme von	Kyowa Kirin GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Burosumab (Crysvita®) handelt es sich um die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen von zufriedenstellenden Therapien wurde Burosumab durch das COMP am 15.10.2014 als <i>Orphan Drug</i> eingestuft [1, 2]. Der <i>Orphan-Drug</i>-Status wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt [2, 3].</p> <p>Die Zulassung von Burosumab erfolgte zunächst für die Behandlung von <i>Kindern und Jugendlichen mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung</i>. Da zum damaligen Zeitpunkt die Daten aus der randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie UX023-CL301 (Kinder 1–12 Jahre) noch nicht vorlagen, erteilte die EMA zunächst eine bedingte Zulassung. Die Zulassung für die Anwendungserweiterung „Erwachsene mit XLH“ wurde im September 2020 erhalten. Zwischenzeitlich sind alle Auflagen der bedingten Zulassung erfüllt, sodass bei der EMA die Überführung in eine vollständige Zulassung beantragt wurde [4].</p> <p>Bedingt durch den hohen therapeutischen Bedarf und der Abwesenheit von wirksamen Therapien jeglicher Art, hat sich Burosumab nach der Zulassung im Versorgungsalltag schnell etabliert, sodass innerhalb</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kurzer Zeit die für die Nutzenbewertung in Deutschland maßgebliche Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten wurde. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und des nach wie vor bestehenden <i>Orphan-Drug</i>-Status, sieht das Gesetz es vor, dass nun Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen sind. Durch diese gesetzliche Regelung tritt eine Methodik in Kraft, die die Herausforderungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen nicht länger berücksichtigt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze werden die Daten der zulassungsbegründenden Studie UX023-CL303 herangezogen, die bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2020-11-01-D-588 vom G-BA bewertet wurden.</p> <p>Die Studie UX023-CL303 belegt eindrucksvoll den beträchtlichen Zusatznutzen der Burosumab-Therapie bei Erwachsenen mit XLH, für die bis zur Zulassung von Burosumab im Jahr 2020 keine zufriedenstellende Therapie existierte.</p> <p>Die zielgerichtete Therapie Burosumab greift direkt in den Pathomechanismus der Erkrankung ein, unterbindet den Phosphatverlust über die Nieren und stimuliert die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Knochenmineralisierung sowie die Knochenremodellierung. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand der XLH-Patienten aus und führt zu einer signifikanten Steigerung der Gehfähigkeit und der physischen Funktion sowie zu einer signifikanten Abnahme an Steifheit.</p> <p>Mit Burosumab ist somit erstmalig eine Therapie zur Behandlung der XLH bei Erwachsenen vorhanden, die den Gesundheitszustand signifikant positiv beeinflusst und den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet deckt.</p> <p>Im Folgenden nimmt die Kyowa Kirin GmbH (in den weiteren Abschnitten als Kyowa Kirin bezeichnet) zu vier allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie• Zusatznutzen von Burosumab• Charakterisierung der Zielpopulation• Größe der Zielpopulation <p>Des Weiteren werden mit dieser Stellungnahme Daten der BurGER-Studie (EudraCT-Nr.: 2019-003190-26, einarmige, interventionelle Studie bei Erwachsenen mit XLH) eingereicht, die aktuell in Deutschland vom Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es nicht nur, die Wirksamkeit von Burosumab auf physiologische</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Parameter zu untersuchen, sondern auch die Effekte von Burosumab auf die Mobilität und die Aktivität im Alltag sowie auf die Lebensqualität im deutschen Versorgungskontext zu erfassen. Die Daten der Zwischenauswertung waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 31.01.2022 noch nicht verfügbar. Diese liegen mittlerweile vor und werden in einem separaten Dokument mit dieser Stellungnahme eingereicht. Das Vorgehen wurde im Beratungsgespräch am 11.03.2020 mit dem G-BA besprochen und konsentiert.</p>	
<p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung, da die zVT in der Studie nicht umgesetzt wurde.“</p> <p>„Der pU führt an, dass die Patienten der Studie zu einem Zeitpunkt der Anamnese bereits eine Phosphatsubstitution erhalten hatten, aber dennoch eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Daraus leitet der pU ab, dass die 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 Patienten nicht geeignet. Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für</p>	<p>Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.</p> <p>Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deren Unwirksamkeit. [...] Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Beeinträchtigungen führt [5]. Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist ein chronischer Phosphatverlust, der durch eine unzureichende Rückresorption von Phosphat über die proximalen Nierentubuli entsteht [6]. Des Weiteren ist die Vitamin-D-Synthese inhibiert, wodurch die Resorption von Kalzium und Phosphat in das Knochenskelett stark reduziert ist und zu einer verminderten Knochenmineralisierung führt [6]. Da Phosphat bei zahlreichen Stoffwechselwegen eine wichtige Schlüsselfunktion spielt, führt der dauerhafte Phosphatverlust zu zahlreichen, schwerwiegenden und den Alltag stark beeinträchtigenden Folgeerkrankungen [7, 8].</p> <p>Krankheitsbild der XLH</p> <p>Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus der XLH-Erkrankung derselbe ist, unterscheiden sich die klinischen Manifestationen bei Kindern und Erwachsenen. Während in der frühen Kindheit bereits eine ausgeprägte Rachitis, Zahnprobleme, Skelettdeformationen,</p>	<p>Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ganganomalien und Kleinwuchs auftreten, ist das Krankheitsbild bei erwachsenen XLH-Patienten zusätzlich durch Osteomalazie, (Pseudo-)Frakturen, Arthrose, Enthesopathien und Spinalkanalstenosen geprägt [9-12]. Hinzu kommen starke Knochenschmerzen und eine ausgeprägte Fatigue [9, 13, 14].</p> <p>Erwachsene XLH-Patienten beschreiben ihren Alltag aufgrund der vielfältigen Symptome als eine tägliche Bewältigung von krankheitsbedingten Komplikationen [7, 8, 15, 16]. Die früh einsetzende Arthrose, die Steifheit und die Knochenschmerzen ziehen Bewegungseinschränkungen nach sich, die sowohl die Teilnahme an einem normalen Alltag als auch die Arbeitsfähigkeit stark beeinträchtigen [7]. Selbst einfache Aktivitäten wie z. B. Wäsche waschen können nur schwer bewältigt werden. Die hohe Krankheitsbelastung geht zudem mit einer reduzierten Lebensqualität einher [7, 17, 18]. Viele Patienten leiden an Depressionen und sind in ständiger Sorge, dass sich der bereits schlechte Gesundheitszustand im Laufe des Lebens weiter verschlimmert [17, 18].</p> <p>Management der XLH-Erkrankung vor der Zulassung von Burosumab</p> <p><i>Historischer Therapieansatz</i></p> <p>Aufgrund fehlender Therapieoptionen versuchte man bis zur Zulassung von Burosumab den Phosphatverlust durch eine orale Substitution mit Phosphat auszugleichen. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz,</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet hat, kann bei Kindern mit XLH das Ausmaß der Rachitis und der Skelettdeformationen möglicherweise verbessern, verhindert aber nicht das Auftreten der schwerwiegenden Folgeerscheinungen und die Progression der Erkrankung im Erwachsenenalter [5, 19]. Nahezu alle erwachsenen XLH-Patienten weisen daher – trotz einer über Jahre durchgeführten Phosphatsubstitution – eine schlechte Knochenqualität auf, die mit starken Knochenschmerzen einhergeht und (Pseudo-)Frakturen begünstigt. Die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformationen führen schon frühzeitig zu charakteristischen Verschleißerscheinungen der Gelenke (Arthrose: mehr als 1/3 der 18–29-jährigen Patienten), die sich bei einem gesunden Menschen typischerweise erst in einem Alter von 60–70 Jahren manifestieren. Auch das Entstehen von schmerzhaften Osteophyten, Enthesopathien oder Spinalkanalstenosen bei erwachsenen XLH-Patienten wird durch die Phosphatsupplementation nicht verhindert. Die Therapiesituation unterscheidet sich somit zwischen Kindern und Erwachsenen mit XLH, sodass der bei den Kindern beobachtete positive Effekt der Phosphatgabe nicht auf Erwachsene übertragbar ist.</p> <p>Hervorzuheben ist zudem, dass durch eine Phosphatsubstitution weder bei Kindern noch bei Erwachsenen die Serumphosphat-Homöostase normalisiert werden kann [20]. Stattdessen stimuliert die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phosphatsubstitution sogar nachweislich die Menge an zirkulierendem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) und begünstigt dadurch zusätzlich den renalen Phosphatverlust [21]. Der maßgebliche Faktor, der zu der Pathophysiologie der Erkrankung beiträgt, bleibt somit über das gesamte Leben bestehen. Da Phosphat nur eine geringe Halbwertszeit aufweist (ca. 1,5 h), sind hohe Dosen notwendig, um zumindest transient die Serumphosphat-Konzentration anzuheben [22]. Hohe Phosphatdosen sind allerdings mit dem Auftreten von schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalziosen und Hyperparathyreoidismus assoziiert, sodass dies weder bei Kindern noch bei Erwachsenen mit XLH praktisch umgesetzt oder empfohlen wird [5, 23, 24].</p> <p>Auch durch eine vorsichtige Titration der Phosphatdosis und eine regelmäßige Laborkontrolle lassen sich die zuvor beschriebenen therapieassoziierten Folgeerkrankungen häufig nicht vermeiden. Dies wird anhand einer retrospektiven Studie ersichtlich, in der die Prävalenz von Hyperparathyreoidismus bei XLH-Patienten über einen Zeitraum von 17 Jahren untersucht wurde. So entwickelten 83,3 % der XLH-Patienten im Studienverlauf entweder einen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus [24]. Ein bestehender Hyperparathyreoidismus selbst kann zu weiteren Folgeerkrankungen wie z. B. einer Niereninsuffizienz führen [24]. Folglich ist nicht nur die Wirksamkeit einer langjährigen Phosphatsubstitution unzureichend,</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sondern auch das Sicherheitsprofil – insbesondere bei einer Langzeitanwendung – fragwürdig.</p> <p>Angesichts der begrenzten Wirksamkeit und der Risiken, die mit einer langjährigen Phosphatbehandlung einhergehen, wird diese im Erwachsenenalter häufig abgebrochen [13, 15, 18, 22].</p> <p>Auch die EMA weist auf diesen Sachverhalt im <i>Orphan Maintenance Assessment Report</i> hin: „<i>Calcitriol or alfacalcidol and phosphate supplementation are used from the time of diagnosis <u>until growth is complete</u>. Current outcomes of this therapy are still not optimal, and <u>therapies targeting the pathophysiology of the disease, i.e. FGF23 excess, are desirable</u>” [2].</i></p> <p>Eine einheitliche Empfehlung zur Fortführung der Substitution bei Erwachsenen mit XLH existiert nicht.</p> <p><i>Klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Phosphat bei erwachsenen XLH-Patienten</i></p> <p>In der Literatur existieren bisher nur wenige Studien, die den Effekt von Phosphat bei Erwachsenen mit XLH untersuchen. Hierbei handelt es sich ausschließlich um einarmige Studien mit einer geringen Anzahl an Studienteilnehmern sowie Kohortenstudien; randomisierte kontrollierte Studien mit ausreichender Evidenz liegen dagegen bis zum heutigen Tag nicht vor. Die Aussagekraft und die wissenschaftliche</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.</p> <p>Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz sind daher stark limitiert und mit einem hohen Verzerrungspotential assoziiert.</p> <p>In der einarmigen Studie von <i>Sullivan et al.</i> mit insgesamt 18 Studienteilnehmern konnte zwar eine Verbesserung der XLH-Symptome durch die Phosphatsupplementation gezeigt werden, das Ausmaß der Osteomalazie wurde dagegen nicht beeinflusst [25]. Fraglich ist daher, ob der beobachtete Effekt auf patientenberichtete Symptome tatsächlich der Phosphatsupplementation zugeordnet werden kann, oder ob es sich um einen „Placebo-Effekt“ handelt.</p> <p>Die einarmige Studie von <i>Connor et al.</i> zeigt zudem, dass Langzeitfolgen der XLH-Erkrankung durch eine Phosphatsubstitution nicht modifiziert werden konnten [26]. <i>Shanbhogue et al.</i> analysierten darüber hinaus den Effekt einer Phosphatsubstitution auf das Heilen von Frakturen und die Knochendichte. In dieser Studie erhielten 11 der 27 Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 6 Jahren eine Phosphatsubstitution, die restlichen Studienteilnehmer wurden dagegen nicht mit Phosphat behandelt. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Beobachtung, dass zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bei dem Endpunkt „Knochendichte“ nachweisbar war [27].</p> <p>Somit konnte der Nutzen einer Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH bisher in keinem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm mit ausreichender Evidenz nachgewiesen werden.</p>	<p>Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. <i>Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann</i>“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.</p> <p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es fehlen also jegliche Wirksamkeits- und Sicherheitsbelege einer Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH, die in einer RCT erhoben werden könnten. Eine Bewertung dergleichen durch den G-BA hat es in der Vergangenheit nicht gegeben. Insofern stellt eine alleinige Phosphatsubstitution keine Alternative für die XLH-Patienten dar und kann daher auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.</p> <p>Dies wird auch durch die folgenden Aussage im EPAR durch die EMA bestätigt: „<i>The benefit risk profile of orale phosphate and vitamin D therapy has not been demonstrated in randomized, controlled studies; therefore, a comparison of burosumab treatment versus <u>placebo</u> over a 24-week period was <u>deemed appropriate and fundamental</u> to demonstrate the benefit-risk profile of burosumab</i>“ [3] und „<i>There is no consensus regarding treatment of adult patients because of <u>concern about safety issues</u> and <u>lack of clinical studies demonstrating efficacy with conventional therapy</u></i>“ [28].</p> <p><i>Versorgung von XLH-Patienten, für die eine Phosphatsubstitution unzureichend ist</i></p> <p>Bis auf Burosumab selbst sind keine weiteren Therapien mit nachgewiesener spezifischer Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Daher zielt die Versorgung der Patienten, die unzureichend auf eine Phosphatsubstitution ansprechen,</p>	<p>Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf eine Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von <i>best supportive care</i> ab. Neben Endokrinologen, Nephrologen und Orthopäden sind eine Vielzahl an Ärzten unterschiedlicher Fachrichtung an der Behandlung beteiligt.</p> <p>Insbesondere die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformationen erfordern bei den erwachsenen XLH-Patienten teils schwere operative Eingriffe, die mehrfach wiederholt werden müssen [9, 19, 29]. Neben Osteotomien, bei denen die Knochen der unteren Extremitäten durchtrennt werden, um die Beinachsenfehlstellung zu korrigieren, kommen auch andere Interventionen wie z. B. intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierungen zum Einsatz [7, 19, 29]. Der frühzeitige Gelenkverschleiß bedingt darüber hinaus den Einsatz von Knie- und Hüftendoprothesen [11, 30]. Hinzu kommen die mit einer Phosphatsubstitution assoziierten Folgeerkrankungen, die mitunter selbst einen chirurgischen Eingriff, z. B. eine Parathyreoidektomie, erforderlich machen [24].</p> <p>Um den Alltag zumindest begrenzt bewältigen zu können und die Symptome der XLH zu lindern, benötigt ein Großteil der erwachsenen XLH-Patienten zusätzlich eine umfassende medikamentöse Versorgung. Dies beinhaltet neben nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln auch Opioide sowie die regelmäßige Einnahme von Antidepressiva [7, 31]. Die schlechte Zahngesundheit, die sich u. a. in</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Form von Zahnabszessen, exzessiver Karies und Periodontitis äußert, bedingt darüber hinaus den Einsatz von Antibiotika [19].</p> <p>Trotz dieser multidisziplinären Versorgung können die Symptome der XLH-Erkrankung nur begrenzt gelindert werden. Der Bedarf an innovativen Arzneimitteln, die die Serumphosphat-Homöostase langfristig normalisieren, ist daher hoch.</p> <p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie UX023-CL303</p> <p>Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 unterstreichen das unzureichende Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution und den hohen Anteil an Erwachsenen mit XLH, für den die Gabe von oralem Phosphat nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. So wiesen trotz einer teils über Jahrzehnte fortgeführten Phosphatsubstitution ausnahmslos alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn schwere Folgeerkrankungen wie Skelettdeformationen, Arthrose, Steifheit, Osteomalazie, (Pseudo-)Frakturen, Spinalkanalstenosen und Enthesiopathien auf, die in einer erheblichen Einschränkung der physischen Funktion resultieren [32]. Analog zu den Empfehlungen in der Literatur wurden daher im Vergleichsarm der Studie Begleittherapien im Sinne von <i>best supportive care</i> eingesetzt, die zu einer Linderung von Symptomen und einer</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvida wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Begleittherapien bestanden überwiegend aus Schmerzmitteln und entzündungshemmenden sowie antirheumatischen Arzneimitteln und entsprechen der gängigen klinischen Praxis bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Folglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie UX023-CL303 adäquat umgesetzt, sodass die Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.</p> <p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weder der Nutzen noch das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Phosphatsubstitution in randomisierten kontrollierten Studien mit ausreichender Evidenz bei Erwachsenen mit XLH belegt wurden. Trotz einer langjährigen Substitution mit Phosphat wird der chronische Phosphatmangel nicht ausgeglichen. Hinzu kommt, dass eine langfristige Phosphatgabe mit schweren Folgeerkrankungen wie z. B. Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinosen einhergeht und den renalen Phosphatverlust zusätzlich stimuliert. Auch durch eine dauerhafte Phosphatsubstitution lässt sich daher das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten und die Symptomatik nicht zufriedenstellend reduzieren. Die Patienten leiden ihr Leben lang an massiven Einschränkungen im Alltag und weisen eine deutlich reduzierte Lebensqualität auf. Folglich stellt die</p>	<p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phosphatsubstitution eine unzureichende Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Gemäß dem 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht das unveränderte Fortführen einer unzureichenden Therapie nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für XLH-Patienten, die nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, steht abgesehen von Burosumab selbst keine weitere Therapie zur Verfügung. Daher kann lediglich <i>best supportive care</i> als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden.</p> <p>Es ist zudem anzumerken, dass bei Patienten, die offensichtlich nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, die Durchführung einer aktiv-kontrollierten Studie mit Phosphat weder wissenschaftlich noch ethisch vertretbar gewesen wäre. Schlussendlich hat die EMA die Eignung von Placebo (= <i>best supportive care</i>) als adäquate Vergleichstherapie mit der Zulassung von Burosumab bestätigt [3].</p> <p>Nach Auffassung von Kyowa Kirin erfüllt die Studie UX023-CL303 somit alle Kriterien gemäß dem 5. Kapitel der Verfo des G-BA und ist für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
<p>2. Zusatznutzen von Burosumab</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab äußert sich das IQWiG wie folgt:</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvida wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zVT des G-BA.“</p> <p>„Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Charakteristisch für die XLH ist der pathogene Phosphatverlust über die proximalen Nierentubuli, der mit schwerwiegenden und den Alltag stark beeinträchtigenden Folgeerkrankungen einhergeht. Bereits im frühen Kindesalter werden die Auswirkungen des chronischen Phosphatmangels sichtbar: Die Kinder weisen eine unzureichende Mineralisierung der Knochen auf; das klinische Bild der Rachitis entsteht, das durch Skelettdeformationen, Schmerzen und starken Ganganomalien geprägt ist [5, 19, 31]. Hinzu kommen Kleinwuchs und eine schlechte Zahngesundheit [5]. Die in der Kindheit erworbenen Folgeerkrankungen akkumulieren im weiteren Verlauf des Lebens und gehen mit starken funktionellen Einschränkungen und einer großen psychischen Belastung einher. Erwachsene mit XLH beschreiben ihren Alltag daher als stark eingeschränkt und weisen eine deutlich reduzierte Lebensqualität auf [7, 8, 10, 13, 18]. Folglich ist die Grundvoraussetzung für eine wirksame Therapie zur Behandlung der XLH den Phosphatverlust über die Nieren zu unterbinden und die Serumphosphat-Konzentration langfristig zu normalisieren.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bis zur Zulassung von Burosumab stand keine Behandlung für Erwachsene mit XLH zur Verfügung, die diese Kriterien erfüllte [2, 3]. Aufgrund fehlender Therapieoptionen versuchte man daher, den Phosphatverlust durch eine orale Phosphatgabe auszugleichen. Wie bereits zuvor ausführlich beschrieben, lässt sich dadurch jedoch weder der Phosphatverlust unterbinden noch die Symptome lindern oder der Krankheitsverlauf eindämmen [5, 18, 32]. Aufgrund fehlender wirksamer Therapieoptionen war die Krankheitslast daher hoch [11, 13-15, 33].</p> <p>Erst mit der Markteinführung von Burosumab im Jahr 2020 steht Erwachsenen mit XLH ein Wirkstoff zur Verfügung, der direkt an der Ursache der XLH-Erkrankung anknüpft und den pathologischen Phosphatverlust über die Nieren verhindert. Durch diese Eigenschaft wird bereits innerhalb kurzer Zeit (12 Wochen) eine Serumphosphat-Konzentrationen im Normbereich erlangt und somit die Grundlage für eine ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat geschaffen [32, 34, 35]. Die Daten der Studie UX023-CL303 belegen eindrucksvoll den Effekt der Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase auf weitere patientenrelevante Parameter. So kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Steifheit und signifikanten Verbesserung der physischen Funktion sowie zu einer Linderung der stark ausgeprägten Knochen- und Gelenkschmerzen [32, 34, 35]. Infolgedessen werden die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mobilität und die körperliche Aktivität der XLH-Patienten signifikant gesteigert [32, 34].</p> <p>Trotz der sich im Laufe des Lebens angesammelten Krankheitslast werden durch die Burosumab-Behandlung innerhalb kurzer Zeit für den Patienten bedeutsame klinisch relevante Effekte erzielt und die schwere Symptomatik der Erkrankung gelindert.</p> <p>Die Behandlung mit Burosumab zeichnet sich nicht nur durch einen schnellen Wirksamkeitseintritt aus, der Effekt bleibt auch langfristig bestehen und trägt zu einer kontinuierlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes bei. Patienten, die nach der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 in der anschließenden Extensionsphase (72 Wochen) mit Burosumab behandelt wurden, wiesen weiterhin eine Serumphosphat-Konzentration im Normbereich auf, die in einer Abnahme von Knochen- und Gelenkschmerzen, sowie einer Abnahme von Müdigkeit und Steifheit resultierte [34].</p> <p>Übereinstimmend hiermit unterstreichen die Langzeitdaten von 31 Patienten, die über einen Zeitraum von fast drei Jahren mit Burosumab behandelt wurden, die fortwährende und anhaltende signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes [36].</p> <p>Durch die langanhaltende Wirksamkeit hat Burosumab somit das Potenzial, das weitere Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten und reversible Manifestationen zu modifizieren.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab wurde in einem umfassenden Studienprogramm untersucht und bestätigt. Hierzu zählen neben der RCT UX023-CL303 die Phase-I/II-Studien KRN23-INT-001, KRN23-INT-002, die Phase-II-Studie UX023-CL203, die Phase-III-Studie UX023-CL304, die Phase-IIIb-Studie BUR02 und die BurGER-Studie (ebenfalls Phase IIIb), die aktuell an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt wird.</p> <p>In allen Studien zeigt sich übereinstimmend der positive Effekt von Burosumab auf die Serumphosphat-Homöostase [32, 34, 37]. Im Knochen der Patienten kommt es konsekutiv zu einem ausgeglichenen stöchiometrischen Kalzium-Phosphat-Verhältnis, wodurch die Knochenmineralisierung sowie die Knochenremodellierung stimuliert werden und sich die Knochenqualität signifikant verbessert. Dadurch wird nicht nur das Ausmaß der Osteomalazie und den damit einhergehenden Knochenschmerzen gelindert, sondern die Heilungschancen von (Pseudo-)Frakturen erhöht und deren Verschlechterung verhindert. Infolgedessen wird die Mobilität der Patienten gesteigert und die Lebensqualität erhöht [32, 34, 35, 37].</p> <p>Neben der guten Wirksamkeit zeichnet sich die Behandlung mit Burosumab auch durch eine gute Verträglichkeit aus. Die mit einer Phosphatsubstitution assoziierten typischen Folgeerkrankungen, wie z. B. ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus sowie</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nephrokalzinosen, treten unter einer Burosumab-Behandlung nicht auf [32, 34]. Durch das langfristige Aufrechterhalten der Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich hat Burosumab sogar das Potenzial die Entstehung von Nephrokalzinosen und ektopischen Mineralisierungen zu vermeiden. Folglich erfüllt Burosumab alle Eigenschaften, die für eine sichere und wirksame Langzeitanwendung bei XLH-Patienten erforderlich sind.</p> <p>Mit der BurGER-Studie (EudraCT-Nr.: 2019-003190-26), einer laufenden, offenen, einarmigen, interventionellen Studie der Phase IIIb, liegen nun auch erstmalig Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab im deutschen Versorgungskontext vor [38]. Ziel dieser Studie ist es, den Effekt von Burosumab auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte über einen Zeitraum von 50 Wochen zu untersuchen. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung von 11 Patienten (Anzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmern: 36), die die 50-wöchige Behandlungsphase mit Burosumab bereits abgeschlossen haben, bestätigen die Erkenntnisse aus dem umfassenden Studienprogramm zu Burosumab bei Erwachsenen mit XLH. Innerhalb kurzer Zeit (10 Wochen) wird unter Burosumab die tubuläre Rückresorption von Phosphat normalisiert und folglich die Serumphosphat-Homöostase wiederhergestellt. Dies geht mit einer Steigerung der Mobilität und der körperlichen Leistungsfähigkeit einher, wodurch sich der allgemeine Gesundheitszustand und die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität der XLH-Patienten signifikant verbessern. Die Daten dieser Zwischenauswertung werden in einem separaten Dokument mit der Stellungnahme eingereicht.</p> <p>Das Durchführen von weiteren Studien, auch nach der Zulassung von Burosumab im Jahr 2020, unterstreicht das Engagement von Kyowa Kirin weiter zu forschen, um den Betroffenen zu helfen und Fortschritte in der Patientenversorgung zu erzielen.</p> <p>Burosumab wurde aufgrund der Seltenheit der XLH und dem Fehlen einer zufriedenstellenden Therapie durch das COMP am 15.10.2014 als <i>Orphan Drug</i> eingestuft [1, 2]. Der <i>Orphan-Drug-Status</i> wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt [2, 3].</p> <p>Bedingt durch den hohen therapeutischen Bedarf und der Abwesenheit von wirksamen Therapien jeglicher Art, hat sich Burosumab nach der Zulassung im Versorgungsalltag schnell etabliert. Mit der Neubewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro tritt nun eine gesetzliche Regelung in Kraft, die die Besonderheiten bei der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen nicht länger berücksichtigt.</p> <p>Fazit</p> <p>Es lässt sich festhalten, dass mit der Markteinführung von Burosumab im Jahr 2020 erwachsenen XLH-Patienten erstmalig eine wirksame und</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sichere Therapie zur Verfügung steht, die den Krankheitsverlauf modifiziert und die erhebliche Krankheitslast reduziert.</p> <p>Aufgrund der raschen Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration und der damit einhergehenden signifikanten Verbesserung der schwerwiegenden Symptomatik (Einschränkung der Gehfähigkeit und physischen Funktion, Steifheit) sowie dem guten Sicherheitsprofil ergibt sich für Burosumab bei der Behandlung der XLH bei Erwachsenen nach § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>3. Zielpopulation</p> <p>Zur Charakterisierung der Zielpopulation äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Davon abweichend schränkt der pU die Zielpopulation weiter auf jene Erwachsene mit einer XLH ein, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen. Der Fachinformation lässt sich diese Einschränkung jedoch nicht entnehmen.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Für symptomatische Erwachsene mit XLH kommt grundsätzlich eine Phosphatsubstitution oder eine Burosumab-Behandlung in Frage.</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.</p> <p>Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschieden wird dies anhand des Ansprechens und Nichtansprechens auf eine Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres.</p> <p>Die Zielkriterien für ein Ansprechen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäres Therapieziel: Erreichen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von $\geq 2,5$ mg/dl [19] • Verbesserung von klinischen Symptomen: Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne, osteoartikuläre Symptome, Heilen von (Pseudo-)Frakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen [5, 19, 39] <p>Trotz einer langjährigen Phosphatsubstitution wird bei nahezu allen Erwachsenen das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich ($\geq 2,5$ mg/dl), nicht erreicht. Zudem lässt sich bei diesen XLH-Patienten das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten. Unterstützt wird dies auch durch die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303. 125 Studienteilnehmer wurden bereits vor Studienbeginn mit einer Phosphatsubstitution behandelt. Von diesen 125 Studienteilnehmern erhielten 123 Studienteilnehmer (98,4 %) eine Phosphatsubstitution für mindestens ein Jahr. Dennoch wiesen alle Studienteilnehmer schwerwiegende Folgeerscheinungen der Erkrankung auf [32]. Zu den häufigsten Folgeerkrankungen zählten: Enthesopathien (99,3 %),</p>	<p><i>behoben werden kann</i>“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.</p> <p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %). Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels zeigte sich auch anhand der Serumphosphat-Konzentration, die bei allen Studienteilnehmern mit durchschnittlich 1,9 mg/dl deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag [32].</p> <p>Anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer kann somit davon ausgegangen werden, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen. Für diese XLH-Patienten steht neben teils schweren Operationen lediglich eine symptomatische Therapie zu Verfügung, um die persistierenden Knochen- und Gelenkschmerzen, Steifheit, Muskelschwäche und Fatigue zu mindern. Da Burosumab (im Gegensatz zu Phosphat) gezielt den Pathomechanismus der XLH adressiert, sind Patienten, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen, für die Therapie mit Burosumab geeignet.</p> <p>Da davon ausgegangen werden kann, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen Erwachsene mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen (Phosphatgabe \geq 1 Jahr), ist eine Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Erwachsene mit XLH, die bereits für mindestens 1 Jahr eine Phosphatsubstitution erhalten haben, in der Fachinformation nicht notwendig.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Größe der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3 B des Dossiers wie folgt:</p> <p>„Eine potenzielle Unterschätzung ergibt sich dadurch, dass in der vom pU herangezogenen Quelle zur Ermittlung der Prävalenzrate Personen mit fehlenden Werten (rund 24 %), bei denen das potenzielle Vorliegen einer XLH nicht abschließend bestimmt werden konnte, nicht weiter berücksichtigt wurden. Außerdem ist unklar, ob weitere Read-Codes zur Identifikation von Erwachsenen mit XLH hätten berücksichtigt werden müssen. Zudem weist eine vom pU finanzierte deutsche Routinedatenanalyse auf höhere Prävalenzangaben hin, auch wenn diese Analyse – wie vom pU in Modul 3 B angemerkt – ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet ist. [...] In der Gesamtschau ist eine höhere Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation anzunehmen als vom pU angegeben.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quelle⁶ zur Prävalenz wird auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen. Zusätzlich wurde eine Routinedatenanalyse für Deutschland identifiziert, die eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wird nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.</p>

⁶ Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3): e871-e878.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur Prävalenz der XLH ist aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung stark limitiert. Die meisten verfügbaren Publikationen weisen darüber hinaus methodische Limitationen auf, beziehen sich nur auf Kinder mit XLH oder auf Kinder und Erwachsene, ohne jedoch zwischen diesen beiden Populationen zu unterscheiden. Daher stellt die Publikation von <i>Hawley et al.</i> [40], wie im Dossier ausführlich diskutiert, die einzige solide Quelle mit ausreichender wissenschaftlicher Evidenz dar, um die Prävalenz der XLH spezifisch bei Erwachsenen zu bestimmen. Zudem ist hervorzuheben, dass sich diese Publikation von 2020 auf den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezieht.</p> <p>Die Kassendatenanalyse zur Prävalenz der XLH in Deutschland wurde dagegen aufgrund verschiedener Limitationen nicht für die Berechnung der Zielpopulation von Erwachsenen mit XLH herangezogen [41].</p> <p>Die Kassendatenanalyse beruht auf der Verwendung der ICD-10-Codes E83.3 (Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase) und E83.30 (Familiäre hypophosphatämische Rachitis, wovon die XLH eine Untergruppe darstellt) sowie weiteren Codes, die jedoch nicht spezifisch für die Diagnose der XLH-Erkrankung kodieren. Dies beinhaltet u. a. Folgen der Rachitis, Erworbene Deformität des Brustkorbes und der Rippen, Kleinwuchs sowie Skoliose. Aufgrund dieses unspezifischen Sets an ICD-10-Codes ist nicht auszuschließen,</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass ein Großteil der identifizierten Erwachsenen an anderen Grunderkrankungen litt, die sich anhand ähnlicher Symptome äußerten.</p> <p>Erschwert wird die sichere Diagnose der XLH in Deutschland nicht nur durch das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes, sondern auch durch die Tatsache, dass bis zum heutigen Tag für erwachsene Patienten keine einschlägigen Leitlinien zur Diagnostik und der Behandlung der XLH existieren. Routinedaten, die sich ausschließlich auf ICD-10-Codes und nicht auf weitere für die XLH spezifische Parameter wie z. B. das Serumphosphat stützen, sind daher mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und die daraus resultierende Anzahl an Erwachsenen mit XLH höchstwahrscheinlich überschätzt.</p> <p>Während die Krankenkassendatenanalyse auf der Verwendung von ICD-10-Codes beruht, liegt der Studie von <i>Hawley et al.</i> eine Kombination aus Read-Codes mit den entsprechenden Laborparametern zu Grunde, welche in Großbritannien als zusätzliche Validierungsparameter zur Verfügung stehen. Insofern ist hier grundsätzlich eine höhere Aussagesicherheit der Daten gegeben. <i>Hawley et. al.</i> beschreiben den Prozess der Datenanalyse in gründlicher Ausführlichkeit. Diese Vorgehensweise stellt somit die erste geeignete Untersuchung dar, die ausschließlich auf einer reinen Kombinationsmethodik beruht, die die Datensätze von XLH-spezifischen Krankheitscodes und von XLH-spezifischen Laborparametern berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein Expertengremium mit langjährigen Behandlern der XLH und spezifischer anderer hereditären Hypophosphatämien haben die entsprechenden Read-Codes ausgewählt, ebenso die Laborparameter und zusätzlich spezifische Medikationen, die auf eine Behandlung einer XLH schließen lassen. Hier kann somit von einer hohen Sicherheit der Auswahlkriterien ausgegangen werden und daher auch von einer valideren Schätzung der Prävalenz der XLH bei Erwachsenen.</p> <p>Auf Basis der Read-Codes wurden im ersten Schritt über den Zeitraum der Jahre 1995–2016 insgesamt 522 Patienten mit einer möglichen XLH-Diagnose identifiziert. Durch die Verknüpfung der Read-Codes mit weiteren Angaben aus der hausärztlichen Grundversorgung wurde anschließend eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer XLH vorgenommen (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und unbestimmbar). Übereinstimmend mit dem X-chromosomal dominanten Vererbungsmuster, war der Anteil an weiblichen Patienten in den beiden Gruppen „sehr wahrscheinlich“ und „wahrscheinlich“ mit 70,4 % deutlich höher als der Anteil an männlichen Patienten. Im Vergleich dazu betrug der Anteil an weiblichen Patienten in der Gruppe der „möglichen“ und „unbestimmbaren“ Fälle 37,4–41,4 % und lag somit unterhalb des Anteils, den man bei der XLH aufgrund des Vererbungsmusters erwarten würde. Auffallend ist zudem, dass in der Gruppe der „unbestimmbaren“ Fälle lediglich bei 8,1 % der Patienten Angaben zur</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einnahme von oralem Phosphat vorlagen und nur bei 7,3 % der Patienten ein Laborbefund über ein Phosphatmangel vorhanden war. Bei den „sehr wahrscheinlichen“, „wahrscheinlichen“ und „möglichen“ Fällen war der Anteil an Patienten mit diesen Nachweisen dagegen deutlich höher (Phosphatmangel: 29,7–84,5 %; Phosphatsubstitution: 15,5–100 %). Folglich fehlen für die überwiegende Mehrheit der Patienten aus der Gruppe der „unbestimmbaren Fälle“ jegliche weitere Belege, die auf eine XLH rückschließen lassen.</p> <p>Um das Risiko eines möglichen Bias zu reduzieren, wurden daher ausschließlich die „sehr wahrscheinlichen“, „wahrscheinlichen“ und „möglichen“ Fälle zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei der zugrundeliegenden Erkrankung tatsächlich um eine XLH handelt.</p> <p>Es ist nicht gänzlich auszuschließen, dass durch die Verwendung von weniger stringenten Kriterien ggf. eine höhere Prävalenz bei Erwachsenen mit XLH ermittelt werden kann. Gleichzeitig wird dadurch jedoch auch das Risiko einer potenziellen Überschätzung deutlich erhöht.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhand der bestverfügbaren Evidenz ergibt sich somit analog zum Nutzenbewertungsverfahren 2020-11-01-D-588 eine Zielpopulation von 404–801 möglichen Patienten mit XLH [42, 43].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 24.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1351-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-monoclonal-igg1-antibody-fibroblast_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report Crysvita (recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23) Treatment of hypophosphataemic rickets EU/3/14/1351(EMA/OD/133/14). [Zugriff: 24.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment Report CRYSVITA. [Zugriff: 24.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2022): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022_en.pdf.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381-8.
6. Razzaque MS (2009): The FGF23–Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
7. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. (2019): The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *Journal of the Endocrine Society*; 3(7):1321-34.
8. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P (2021): Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporosis International*:1-16.
9. Skrinar A, Marshall A, Javier San Martin MD, Dvorak-Ewell M (2015): X-Linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. *Hip*; 13(7.8):40.0.
10. Steele A, Gonzalez R, Garbalosa JC, Steigbigel K, Grgurich T, Parisi EJ, et al. (2020): Osteoarthritis, osteophytes, and enthesophytes affect biomechanical function in adults with X-linked hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 105(4):e1798-e814.
11. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C, et al. (2021): Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 12:754084.

12. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K, et al. (2022): Musculoskeletal features in adults with X-linked hypophosphatemia: An analysis of clinical trial and survey data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 107(3):e1249-e62.
13. Lo S, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd A (2020): Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research*; 29(7):1883.
14. Salcion A, Herrou J, Briot K (2021): Adult rheumatologic features, treatment and complications of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):606-11.
15. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. (2016): Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Endocrinology*; 174:325-33.
16. Hamdy NA, Harvengt P, Usardi A (2021): X-linked hypophosphatemia: The medical expert's challenges and the patient's concerns on their journey with the disease. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):612-8.
17. Cheung M, Rylands AJ, Williams A, Bailey K, Bubbear J (2021): Patient-Reported Complications, Symptoms, and Experiences of Living With X-Linked Hypophosphatemia Across the Life-Course. *Journal of the Endocrine Society*; 5(8):bvab070.
18. Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi ML (2021): Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int*; 32(10):1937-49.
19. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. (2019): Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*; 15(7):435-55.
20. Imel EA, White KE (2019): Pharmacological management of X-linked hypophosphatemia. *British journal of clinical pharmacology*; 85(6):1188-98.
21. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. (2010): Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 95(11):E352-E7.
22. Glorieux FH, Scriver CR, Reade TM, Goldman H, Roseborough A (1972): Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*; 287(10):481-7.
23. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Stand: 03/2016 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
24. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*; 127:386-92.

25. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K (1992): A prospective trial of phosphate and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 75(3):879-85.
26. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. (2015): Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 100(10):3625-32.
27. Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Beck-Nielsen SS (2018): Impact of conventional medical therapy on bone mineral density and bone turnover in adult patients with X-linked hypophosphatemia: a 6-year prospective cohort study. *Calcified tissue international*; 102(3):321-8.
28. European Medicines Agency (EMA) (2018): Assessment Report Crysvida. [Zugriff: 08.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvida-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. Di Rocco F, Rothenbuhler A, Adamsbaum C, Bacchetta J, Pejin Z, Finidori G, et al. (2021): Orthopedic and neurosurgical care of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):599-605.
30. Larson AN, Trousdale RT, Pagnano MW, Hanssen AD, Lewallen DG, Sanchez-Sotelo J (2010): Hip and knee arthroplasty in hypophosphatemic rickets. *The Journal of arthroplasty*; 25(7):1099-103.
31. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. (2019): FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 14(1):1-25.
32. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*; 33(8):1383-93.
33. Theodore-Oklota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen C-Y, Skrinar A (2018): Qualitative research to explore the patient experience of X-linked hypophosphatemia and evaluate the suitability of the BPI-SF and WOMAC® as clinical trial end points. *Value in Health*; 21(8):973-83.
34. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. (2019): Continued beneficial effects of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: results from a 24-week treatment continuation period after a 24-week double-blind placebo-controlled period. *Calcified tissue international*; 105(3):271-84.
35. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. (2021): Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphatemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*; 7(3)
36. Kyowa Kirin International (KKI) (2021): Maintenance effect of burosumab treatment and the impact of treatment interruption across a 96-week phase 3 study and 48 weeks of a phase 3b BUR02 study in adults with X-linked hypophosphatemia. VERTRAULICH.
37. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. (2019): Burosumab improved histomorphometric measures of osteomalacia in adults with X-linked hypophosphatemia: a phase 3, single-arm, international trial. *Journal of Bone and Mineral Research*; 34(12):2183-91.

38. Julius-Maximilian University of Würzburg (JMUW) (2020): 2019-003190-26 - An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in Germany - BurGER EU-CTR [Zugriff: 23.04.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003190-26>
39. Lambert A-S, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A (2019): X-linked hypophosphatemia: management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*; 86(6):731-8.
40. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. (2020): Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 105(3):e871-e8.
41. Doess MA, Maessen D, May M, Feig C, Neukirch B (2021): Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung*; 01/21:51-5.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 (Neues Anwendungsgebiet: Xchromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre) [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4784/2021-04-15_AM-RL-XII_Burosumab_D-588_BAnz.pdf.
43. Kyowa Kirin GmbH (2020): Burosumab (Crysvita) Kyowa Kirin GmbH Modul 3A X-chromosomale Hypophosphatämie. [Zugriff: 18.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4125/2020-10-26_Modul3_Burosumab.pdf.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	19.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita® (Verfahren D-783 und D-784)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Burosumab (Crysvita®) bietet die erste kausale Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und erwachsenen Patienten, die ursächlich in den Krankheitsmechanismus eingreift.</p> <p>Die Serumphosphat-Homöostase wird normalisiert und die Mineralisierung gefördert. Nach Einsetzen der Behandlung sind nach kurzer Zeit positive Effekte auf den Gesundheitszustand der Patienten zu beobachten. Die Gehfähigkeit und physische Funktion können gesteigert werden, die Steifheit nimmt ab.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat anerkennen</u></p> <p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass die Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik mittels RGI-C (<i>Radiographic Global Impression of Change</i>) und RSS (<i>Rickets Severity Scale</i>) sowie des Endpunkts Serumphosphat angezweifelt wird. Die Endpunkte werden als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet und in der Konsequenz nicht eingeschlossen.</p> <p>Sowohl der Serumphosphat Spiegel als auch die Rachitissymptomatik sind valide Parameter, die Aussagen über das Fortschreiten der Erkrankung und damit den Gesundheitszustand des Patienten zulassen.</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p> <p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ziel der Therapie der XLH, die zu einer chronischen Hypophosphatämie führt, ist u. a. ein möglichst normaler Serumphosphat-Blutspiegel. Eine Verminderung des Serumphosphats wirkt sich im Ergebnis aufgrund der biologischen Zusammenhänge positiv auf den Gesundheitszustand eines Patienten aus, während hohe Serumphosphat-Spiegel für den Patienten mit gesundheitlichen Komplikationen einhergehen.</p> <p>Die XLH führt zudem zu Knochendeformationen. Veränderungen, die sich bzgl. der Rachitissymptomatik in der RGI-C und der RSS zeigen, können verdeutlichen, dass Patienten auf die Therapie ansprechen. Gehen Knochendeformationen als Folge der Therapie zurück, so verbessert sich für den betroffenen Patienten die Beweglichkeit. Gelenkschmerzen und andere Beeinträchtigungen nehmen ab.</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird teilweise kritisch angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien. Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu seltenen Erkrankungen generell. Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.</p> <p>Aufgrund der dargestellten Zusammenhänge bei einer seltenen Erkrankung sollten die Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden. Die biologischen Zusammenhänge im Hinblick auf eine für den Patienten erfahrbare Veränderung seines Gesundheitszustands sind hinreichend klar.</p>	<p>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Oheim, Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	20.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab / Crysvida® zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-784 IQWiG-Bericht Nr. 1338 V1.0 vom 25.04.2022
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ralf Oheim Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis (XLH) wird durch pathologische Varianten im <i>PHEX</i>-Gen verursacht und führt über einen unphysiologischen Anstieg der FGF23-Spiegel zu einem chronischen Phosphatverlust über die Nieren. Pathophysiologisch ist der chronische Phosphatmangel (permanent erniedrigter Serum-Phosphatspiegel) ganz entscheidend unter anderem für die Entstehung der Skelett-bezogenen Komplikationen wie zum Beispiel ausgeprägte Mineralisationsstörungen (Rachitis, Osteomalazie) mit entsprechenden Knochenschmerzen und / oder Deformierungen sowie der Ausbildung von Pseudo-/ Insuffizienzfrakturen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die XLH ist eine seltene Erkrankung mit einer angenommenen Inzidenz von 3,9 pro 100.000 (1). Dieser Aspekt darf bei der Begutachtung durch den G-BA auch im aktuellen Verfahren nicht vergessen werden. Dies gilt insbesondere wenn es um die Studienlage und die Forderung nach prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien von XLH-Sub-Populationen geht (hier konkret: symptomatische erwachsene XLH-Patient:innen ohne Hyperparathyreoidismus).</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die konventionelle Therapie erwachsener XLH-Patient:innen besteht aus der Gabe von Vitamin D (aktiv / nativ) meist in Kombination mit (eher niedrig-dosiertem) Phosphat. Eine Korrektur der Serum-Phosphatspiegel ist mit dieser Therapie in aller Regel nicht zu erreichen. Daher ist dies auch ausdrücklich kein Therapieziel der konventionellen Therapie, vor allem auch, um unerwünschte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale Beschwerden, Hyperparathyreoidismus, Nephrokalzinose) durch zu hohe Dosierungen zu vermeiden. Die pathophysiologische Bedeutung eines Ausgleichs des chronischen</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phosphatmangels ist aber völlig unstrittig. Mit Burosumab steht nun erstmals ein FGF23-Antikörper zur Verfügung, der spezifisch in die Pathophysiologie der XLH eingreift, parenteral verabreicht werden kann und damit die therapeutischen Optionen dieser stellenweise sehr schwer zu behandelnden Erkrankung erfreulicherweise erweitert.	
Im Folgenden habe ich konkrete Anmerkungen zu: <ul style="list-style-type: none">• 2.2 Fragestellung• 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool• 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen• 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: zu 2.2 Fragestellung / Seite 8:</p> <p>'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.'</p> <p>Es gilt festzuhalten, dass es bis heute keine Leitlinie für die Behandlung erwachsener XLH-Patient:innen gibt und die Versorgung, auch Lebensphasen-abhängig, sehr unterschiedlich ist. Es gibt erwachsene XLH-Patient:innen ohne jede Therapie, nur mit nativem Vitamin D versorgt, mit Phosphat und aktivem Vitamin D substituiert oder mit Burosumab behandelt. Die vorhandenen Konsensus-Empfehlungen, wozu auch Haffner et al. 2019 (1) zählt, empfehlen eine Therapie erwachsener Patient:innen nur unter bestimmten Bedingungen, vor allem bei Vorliegen XLH-bedingter Symptome. Die Therapie erwachsener XLH-Patient:innen erfolgt entsprechend individuell je nach Schwere der Erkrankung / Symptomausprägung, sowie Nebenwirkung / Verträglichkeit von Therapien etc.</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.</p> <p>Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es gilt festzuhalten, dass es keine Standardtherapie und auch keine Leitlinien, sondern 'nur' Konsensus-Papiere / Expertenmeinungen, für die Behandlung erwachsener XLH-Patient:innen gibt.</p>	<p>zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.</p> <p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
	<p>Anmerkung: zu 2.2 Fragestellung / Seite 9/10</p> <p>'Die im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbare Leitlinie Haffner 2019 [3] empfiehlt vielmehr eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH, sofern keine Erhöhung des Parathormonspiegels oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus nachgewiesen wird.'</p> <p>Haffner et al. 2019 (1) ist ein Konsensus-Papier und keine Leitlinie in engerem Sinn. Obwohl die Aussage komplett richtig ist, gilt es festzuhalten, dass wir den Anteil symptomatischer erwachsener XLH-Patient:innen nicht kennen. Sicher ist, dass dies nicht alle erwachsenen XLH-Patient:innen ihr ganzes Leben lang sind, wie bei der Begutachtung offensichtlich unterstellt. Haffner et al. (1) schreiben dazu in Ihrer Arbeit sinngemäß, dass in Studien mit erwachsenen XLH-Patient:innen bisher nur moderat bis schwer</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.</p> <p>Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. Phosphatverbindungen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffenen Patient:innen eingeschlossen wurden, was einen Rückschluss auf die tatsächliche Situation schwierig macht, da möglicherweise viele Patient:innen tatsächlich nur mild betroffen sind (1, Seite 447).</p> <p>Darüber hinaus ist die Problematik des Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen XLH-Patient:innen in der Tat sehr interessant und klinisch höchst relevant.</p> <p>Dazu hier 2 aktuelle Arbeiten, die sich diesem Thema widmen:</p> <p>DeLacey et al. BONE 2019 (2): in dieser Arbeit hatten 70 von 84 untersuchten Patient:innen einen Hyperparathyreoidismus, entsprechend könnte die Therapie-Empfehlung von Haffner et al. auf 83.3% der Patient:innen dieser Kohorte nicht angewendet werden.</p> <p>Lecoq et al. JBMR 2020 (3): in dieser Arbeit zeigt die Gesamtkohorte von 68 XLH-Patient:innen signifikant erhöhte Parathormon-Spiegel im Vergleich zu einem nicht-betroffenen Vergleichskollektiv und 17 von 68 XLH-Patient:innen (25%) einen Hyperparathyreoidismus. In dieser Kohorte wäre somit 1/4 der Population nicht von der Konsensus-Stellungnahme erfasst.</p> <p>Darüber hinaus steht in dem Konsensus-Papier von Haffner et al. mit vielen Referenzen unterstützt: 'Aktives Vitamin D und Phosphat</p>	<p><i>bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann“)</i> ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.</p> <p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens zweimal täglich einzunehmen, ist für viele Erwachsene belastend und hat potentiell negative Auswirkungen.' (Seite 446)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Den Anteil symptomatischer erwachsener XLH-Patient:innen können wir aktuell nicht mit belastbaren Zahlen belegen. Ein Hyperparathyreoidismus liegt aber bei einer relevanten Anzahl erwachsener XLH-Patient:innen vor und limitiert die Anwendbarkeit vorhandener Empfehlungen bzw. die Anwendung der konventionellen Therapie, die darüber hinaus belastend sein kann und potentiell negative Effekte haben kann.</p>	<p>Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>zu 2.2 Fragestellung / Seite 10:</p> <p>'Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für deren Unwirksamkeit.'</p> <p>Eine Verschlechterung kann natürlich auch auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein. Allerdings gibt es Hinweise für das Ansprechen einer Therapie. Bei XLH sind das zum Beispiel</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laborveränderungen, radiologisches Ausheilen von Insuffizienzfrakturen, Beschwerdebesserung. Tritt keine Besserung ein, wird man im Sinne der Patient:innen die Therapie optimieren, anpassen und ggf. das Therapie-Konzept ändern wollen und müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anzuerkennen, dass es in der Therapiekontrolle von XLH-Patient:innen Parameter gibt, die einen Rückschluss auf das Ansprechen einer Therapie, unabhängig vom natürlichen Verlauf der Erkrankung, erlauben.</p>	
	<p>Anmerkung: zu 2.2 Fragestellung / Seite 10: 'Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt.' Das ist so nicht korrekt. Richtig ist, dass es die Empfehlung gibt, symptomatische XLH-Patient:innen zu behandeln, das kann aber auch die alleinige Vitamin D Gabe sein und es gibt XLH-Patient:innen in denen sich eine Phosphatgabe primär verbietet. Richtig ist, dass die Therapie der ersten Wahl die konventionelle Therapie (Vitamin D (nativ / aktiv) allein oder in Kombination mit</p>	<p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Phosphat ist. Letzteres aber nur wenn kein Hyperparathyreoidismus vorliegt (siehe oben). Nach Haffner et al. (1) wird bei Nichtansprechen der konventionellen Therapie eine Therapie mit Burosumab empfohlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Therapie erwachsener XLH-Patient:innen erfolgt stets individuell und ist so verschieden wie die Patient:innen selbst. Es ist nicht korrekt, dass alle erwachsenen XLH-Patient:innen symptomatisch sind und, dass alle erwachsenen XLH-Patient:innen eine Phosphat-Substitution erhalten sollten oder davon profitieren würden.</p>	<p>Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>zu 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool / Seite 12:</p> <p>'Der in der Studie vorgesehene eingeschränkte Einsatz von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bildet somit den Einsatz im Versorgungsalltag nicht sachgerecht ab.'</p>	<p>Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Aussage ist schwer zu überprüfen, da es keine belastbaren Daten zum Versorgungsalltag von erwachsenen XLH-Patient:innen gibt. Im klinischen Alltag ist die Versorgung erwachsener XLH-Patient:innen sehr heterogen entsprechend den individuell sehr unterschiedlichen Verläufen. Keinesfalls werden alle oder die meisten erwachsenen XLH-Patient:innen mit Phosphat substituiert.</p> <p>Darüber hinaus gilt es festzuhalten, dass wir schlichtweg nicht wissen, wie groß der Anteil symptomatischer Patient:innen an der erwachsenen XLH-Population ist. Notwendige Sub-Gruppen-Analysen (hier: symptomatische erwachsene XLH-Patient:innen ohne Hyperparathyreoidismus) sind bei seltenen Erkrankungen, wie der XLH, extrem schwierig durchzuführen und die statistische Aussage begrenzt (u. a. kleine Fallzahl, lange Beobachtungszeiträume etc.).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anzuerkennen, dass es keine belastbaren Daten zum Versorgungsalltag erwachsener XLH-Patient:innen gibt und dass dieser individuell sehr unterschiedlich ist / sein kann.</p>	<p>In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.</p> <p>Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p>Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung: zu 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool / Seite 12/13: 'Sachgerechte Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution im Sinne der Leitlinie [3] (eine deutliche Parathormon-Erhöhung oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus) lagen in der Studie UX023-CL303 nicht in relevantem Ausmaß vor.'</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tatsächlich hat sich die Studienlage zum Thema XLH in den letzten Jahren erfreulich verbessert! In <i>Pubmed</i> finden sich zwischen 1975 und 2015 285 Einträge zu dem Stichwort 'XLH' das sind genauso viele wie zwischen 2015 und 2022. So wurde auch das Konsensus-Papier von Haffner et al. 2019 publiziert, die Studie UX023-CL303 aber gemäß <i>clinicaltrials.gov</i> wurde von Oktober 2015 bis Dezember 2016 durchgeführt und vermutlich Monate bis Jahre davor geplant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Studien-Design einer Studie sollte vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studie vorhandenen Evidenz betrachtet werden.</p>	<p>werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>zu 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen / Seite 13:</p> <p>'Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit XLH liegen keine geeigneten Daten vor.'</p> <p>Dass der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden kann hat, neben der Auswahl an Studien, die für diese Bewertung herangezogen wurden, viele Ursachen. Neben der Seltenheit der Erkrankung spielen vor allem individuell sehr unterschiedliche</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvisa wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverläufe und eine sehr uneinheitliche Versorgungslandschaft bei fehlenden Leitlinien eine Rolle.</p> <p>Klar ist allerdings, dass Burosumab bei guter Verträglichkeit i) die einzig verfügbare spezifische Therapie der XLH darstellt, ii) den Phosphat-Serum-Spiegel deutlicher und nachhaltiger anheben kann als die konventionelle Therapie (Phosphat plus Vitamin D), iii) den Knochenphänotyp signifikant verbessert (Reduktion der Mineralisationsstörung) sowie iv) allein aufgrund der parenteralen Applikation einen erheblichen, für manche Patient:innen entscheidenden, Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie darstellt. All dies ist im Rahmen der ersten Begutachtung ausführlich besprochen worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (Phosphat-, Vitamin D-Substitution) ist klar erkennbar und in verschiedenen Studien gut belegt. Dieser lässt sich aber schwer quantifizieren, vor allem da es keine prospektiv, randomisiert, kontrollierte Studie im Vergleich zur konventionellen Therapie gibt.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: zu 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation / Seite 15: 'Nach Aussage des G-BA ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.'</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wie oben bereits ausgeführt, gibt es keine robusten Daten, die diese Aussage belegen. Es ist unklar, wie viele erwachsene XLH-Patient:innen symptomatisch sind, wie viele behandelt werden bzw. behandelt werden müssten und wie lange (kontinuierlich?) eine Therapie erwachsener Patient:innen erforderlich ist.</p>	<p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenbauer D, Santos F, Levtchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul;15(7):435-455.
2. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, Imel EA. Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*. 2019 Oct;127:386-392. doi: 10.1016/j.bone.2019.06.025. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31276850; PMCID: PMC6836672.
3. Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, Durand E, Boros E, Briot K, Silve C, Francou B, Piketty M, Chanson P, Brailly-Tabard S, Linglart A, Kamenický P. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2020 Jul;35(7):1263-1273. doi: 10.1002/jbmr.3992. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32101626.

5.4 Stellungnahme von Dr. Seefried, Osteologie - Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH

Datum	11.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®, 2022-02-01-D-784
Stellungnahme von	Dr. Lothar Seefried

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) ist eine genetische determinierte und damit lebenslange Erkrankung. Ursache sind Veränderungen im PHEX Gen mit konsekutiver Erhöhung der FGF-23 Aktivität. [1]. Als wesentliche Folgen werden im klinischen Kontext die dadurch verminderte renale Phosphatreabsorption und die verminderten Aktivierung von 1,25OH-Vitamin D3 durch eine Suppression der 1α-Hydroxylase gesehen. Entsprechend fokussierte auch die Therapie bei Kindern wie auch bei Erwachsenen in der Vergangenheit auf eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D, wobei dies die Gesamtheit der pathophysiologischen Implikationen einer pathologischen FGF-23 Erhöhung stets nur unzureichend adressieren kann. Für eine gute Annäherung an die physiologischen Verhältnisse ist dabei insbesondere für Phosphat eine kontinuierliche bzw. möglichst häufige Zufuhr kleiner Dosierungen ideal um unverhältnismäßige Schwankungen der Serumkonzentrationen bzw. eine rezidivierende physiologische Gegenregulation etwa im Sinne eines situativen und im Verlauf ggf. permanenten Hyperparathyreoidismus zu vermeiden</p> <p>Nachdem eine gleichmäßige Homöostase des Mineralstoffwechsels ohne Ausreißer in beiden Richtungen sich in der Realität im Einzelfall</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abhängigkeit von der Einsichtsfähigkeit und Disziplin des Patienten nur in mehr oder weniger guter Annäherung erreichen lässt, sieht man im klinischen Alltag regelmäßig die Folgen unphysiologischer Störungen des Mineralstoffwechsel. Diese manifestieren sich in der alltäglichen Verorgungssituation kurzfristig u.a. mit Schwäche und Leistungsminderung sowie langfristig durch das Auftreten unphysiologischer, heterotoper Mineralisationensvorgänge im Sinne von Neophrakalzinosen, heterotopen Ossifikationen in Sehnen- und Bandstrukturen (Osteo-/Enthesiophyten) sowie die Entwicklung eines sekundären, bei langfristiger Stimulation tertiären Hyperparathyreoidismus [2, 3].</p> <p>Nachdem einige dieser unerwünschten langfristigen Implikationen der Erkrankung auch bei Patienten ohne jegliche Substitution sowie bei Patienten und vergleichsweise optimaler Substitution beobachtet werden, ist eine spricht vieles für die Annahme, dass ein Teil dieser Entwicklungen als Konsequenz des FGF-23 Exzess jenseits der Phosphat- und Vitamin D Regulation zu sehen ist.</p> <p>Durch die Verfügbarkeit eines therapeutisch einsetzbaren FGF-23 Antikörpers besteht nun erstmals die Möglichkeit einer Behandlung, die gezielt den zentralen Pathomechanismus der Erkrankung adressiert. Dies stellt insofern aus Sicht der Behandelnden einen ganz wesentlichen Fortschritt in der Therapie zum unmittelbaren Nutzen für</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Patienten dar, als damit erstmal verlässlich langfristig stabile Verhältnisse im Mineralstoffwechsel erreicht werden könne – und dies weitgehend unabhängig von der täglichen Adhärenz.</p> <p>Zudem können damit potentiell auch Symptome und Krankheitsmanifestationen verbessert werden, die kausal aus dem erhöhten FGF-23 resultieren und unabhängig von der renalen Phosphatreabsorption oder der Vitamin D Aktivierung sind.</p> <p>Nach Durchsicht des o.g. Dossiers zur Nutzenbewertung von Burosumab speziell bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit XLH möchte ich die gebotene Möglichkeit der Stellungnahme von daher nutzen für einige inhaltliche Anmerkungen aus klinischer Sicht.</p> <p>Es ist dabei zunächst positiv hervorzuheben, dass im Bewertungsdossier die Bedeutung der patientenrelevanten Verbesserungen als Grundlage für die Nutzenbewertung <i>expressis verbis</i> betont wird. In diesem Kontext entsteht jedoch aus der Sicht eines Behandlers auch der Eindruck, dass dafür ganz wesentliche Aspekte und Parameter unzureichend berücksichtigt werden. Insofern bezieht sich diese Stellungnahme explizit nicht auf einzelne Punkte der Bewertung sondern greift bewusst Aspekte auf, die dort unzureichend widerspiegelt oder gewichtet erscheinen.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies erfolgt auf Grundlage der publizierten Daten der zulassungsrelevanten Studie [4-6] in Verbindung mit weiteren publizierten Erkenntnissen zur Erkrankung sowie insbesondere langjähriger persönlicher Erfahrungen in der Behandlung von >100 Patienten mit der Erkrankung. Dies umfasst insbesondere auch die vorläufige Erkenntnisse aus der vom Stellungnehmer initiierten und derzeit laufenden Phase IIIb Studie BurGER (EudraCT-Nr.: 2019-003190-26) zum Einsatz von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH.</p> <p>Die wesentlichen Überlegungen befassen sich dabei mit der Effektivität der Therapie hinsichtlich folgender erkrankungsassoziierter Aspekte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mobilität und körperliche Leistungsfähigkeit2. Heilung Looserscher Umbauzonen (Pseudofrakturen)3. Alltagsaktivität und Lebensqualität (Patient reported outcome)4. Phosphathaushalt und Mineralstoffwechsel	
<p>Die im Dossier zur Nutzenbewertung umfassend adressierten methodischen Limitationen der verfügbaren wissenschaftlichen Daten durchaus bewusst sind. Die zu Grunde liegenden impliziten Schwierigkeit bei der Durchführung klinischer Studien für neue Therapieoptionen im Kontext seltener Erkrankungen darf an dieser</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stelle als bekannt vorausgesetzt werden und wird von daher nicht spezifisch thematisiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mobilität und körperliche Leistungsfähigkeit</p> <p>Die Gesamtheit der mit der Erkrankung assoziierten Einschränkungen im Hinblick auf Mobilität und körperliche Fähigkeiten gehören gerade im Erwachsenenalter zu den zentralen Herausforderungen bei XLH [7-9]. Dabei ist das Zustandekommen dieser Limitationen multifaktoriell. Es umfasst einerseits langfristige Krankheitskomplikationen im Gefolge der kindlichen Rachitis wie etwa den Kleinwuchs und vor allem die skelettalen Deformitäten mit teils frühzeitiger Arthrose (Scorcelletti), sowie mineralisierte Appositionen im Sinne von Osteophyten im Gelenkbereich, Spinalkanalstenosen und Enthesiopathien etc. Kurzfristig wird die Leistungsfähigkeit im Alltag zusätzlich eingeschränkt durch die Störungen mit Phosphatstoffwechsel mit beschleunigter Ermüdbarkeit und Erschöpfung der Muskulatur, wobei die unvorteilhaften biomechanischen Voraussetzungen im Kontext der</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deformitäten durch unphysiologische Hebel- und Kraftverhältnisse die Bewegungsabläufe zusätzlich erschweren [10].</p> <p>Nachdem keine Therapie für sich die Gesamtheit dieser Erkrankungsbedingten Defizite selektiv überkommen kann, hat sich im klinisch-wissenschaftlichen Alltag die Durchführung funktioneller Tests zur Quantifizierung der Mobilität und Leistung als Summationsergebnis weitgehend etabliert, um therapiebedingte Verbesserungen der Mobilität und Leistungsfähigkeit im Alltag zu erfassen. Insbesondere der 6-Minute Walk Test sowie der Chair Rise Test haben sich hier als wesentliche Indikatoren etabliert.</p> <p>Die Daten der Zulassungsstudie zeigen dahingehend eine klare und auch im zeitlichen Zustandekommen stimmige Verbesserung im 6MWT als Surrogatparameter der Alltagsmobilität [11, 12] insbesondere in der ersten 6 Monaten ab Beginn der Therapie mit Burosumab, wobei sich dieser Behandlungseffekt auch über das zweite Behandlungsjahr hinweg verstetigte [13].</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der eigenen bisherigen Behandlungserfahrung kann diese konkrete Verbesserung sowie insbesondere deren Bedeutung für den Patientenalltag voll umfänglich bestätigt werden.</p> <p>Nahezu alle erwachsenen Patienten erfahren unter der Therapie mit Burosumab eine substantielle Verbesserung ihrer Mobilität, selbst in Fällen mit einer mit einer sehr differenzierte und hochwertigen Substitutionstherapie im Vorfeld.</p> <p>In der turnusgemäßen Zwischenanalyse der BurGER Studie finden konsistent dazu auch signifikante Verbesserungen im Chair-Rise Test, wiederum trotz adäquater Vortherapie.</p> <p>Berücksichtigt man die Tatsache, dass bei diesen Patienten die vorbestehenden Deformitäten und skelettalen Limitationen nicht chirurgische adressiert wurden und auch keine anderweitigen medikamentösen Maßnahmen initiiert wurden, so ist jenseits der bekannten formal-methodischen Limitationen der Kausalzusammenhang dieses Zugewinns für die Patienten unter der Therapie vernünftiger Weise nicht zu negieren.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Heilung Looserscher Umbauzonen (Pseudofrakturen)</p> <p>Fokalen Demineralisationen des Knochens im Sinne sog. Looserscher Umbauzonen / Pseudofrakturen sind ein häufiges Problem gerade auch bei Erwachsenen mit XLH. Auch unter optimaler Substitutionstherapie (im vorliegenden Kontext wiederholt als Zweckmäßige Vergleichstherapie adressiert) gelingt eine Ausheilung regelhaft nicht bzw. nicht dauerhaft. Die Studiendaten mit einer Ausheilungsrate dieser vorbestehenden und unter den bis dahin durchgeführten Maßnahmen nicht geheilten Frakturen von 43,1% bzw. 63,1% nach 24 bzw. 48 Wochen bestätigen einen für das Leben der Patienten entscheidenden und sehr konkreten Nutzen der Therapie [6].</p> <p>Auch dieses Ergebnis bestätigt sich im klinischen Behandlungsalltag. Tatsächlich konnten seit Beginn des Einsatzes von Burosumab unter diesem Aspekt für alle Pseudofrakturen eine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Heilungsprogredienz erreicht werden, so dass in keinem Fall eine chirurgischen stabilisierung erforderlich war. Dies ist umso bedeutsamer, als die chirurgische Intervention in diesem Fällen lediglich eine mechanische Stabilisierung darstellt, für sich genommen aber in der Regel nicht ausreichend ist, um eine knöcherne Konsolidierung zu ermöglichen.</p> <p>Alltagsaktivität und Lebensqualität (Patient reported outcome)</p> <p>Ein sehr entscheidender Aspekt im Hinblick auf den Nutzen einer Therapie ist sicher die Wahrnehmung der Patienten, inwiefern eine Behandlung die Möglichkeiten zur Teilhabe und die Lebensqualität beeinflusst. Die Relevanz dieser Patienteneinschätzung anhand entsprechender Fragebögen (PROs) ist insofern unzweifelhaft. Insbesondere der longitudinale Verlauf erlaubt dabei valide Rückschlüsse zum Ansprechen auf die Therapie. In der Zulassungsstudie wurde von den Erwachsenen dahingehend eine rasche und konsistente Verbesserung in vielen Bereichen wahrgenommen wird. Parameter an denen sich dieser Nutzen für</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Patienten konkret und reproduzierbar manifestiert sind Schmerz, Steifigkeit und die selbst-empfundene körperliche Leistungsfähigkeit (Physical performace). Im Falle der Zulassungsrelevanten Studien wurden diese Parameter erfasst durch den WOMAC Score bzw. die entsprechenden Subscores und zweigen jeweils eine rasche und signifikante Verbesserung. Analoge Verbesserung fanden sich auch in der Frage zum maximalen Schmerz (worst pain) des BPI der Schmerz und regelmäßig erfasst über die entsprechenden Fragen im WOMAC-Score [13].</p> <p>In der eigenen Erfahrung der klinischen Behandlungssituation lassen sich diese Verbesserungen und der daraus resultierende Nutzen für die Patienten konsistent reproduzieren, vielfach auch bei Patienten die vor Therapiebeginn bereits eine adäquate Substitutionstherapie erhalten haben.</p> <p>In der Interim-Analyse der BurGER Studie mit longitudinaler Erfassung der Lebensqualität mittels des weit etablierten SF-36 und des EQ5d bestätigen sich signifikante Verbesserungen in der Gesamtanalyse der selbst empfundenen körperlichen</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leistungsfähigkeit (Physical Component Score / PCS) sowie auch in der kumulierten Auswertung der EQ5D Ergebnisse. Darüber hinaus zeichnet sich auch in dieser Studie ein klarer Trend zu reduzierter Schmerzsymptomatik ab.</p> <p>Letztlich spiegeln diese Patientendaten sehr unmittelbar und direkt den von den Patienten verspürten Nutzen der Therapie wieder und in Abwesenheit anderer als kausal zu betrachtender Interventionen ist der Zusammenhang mit der Burosumab-Behandlung auch in diesem Punkt jenseits der methodischen Limitationen unzweifelhaft naheliegend.</p> <p>Mit dem Ziel, noch dezidiertere Informationen über den Effekt der Therapie auf die konkrete Alltagsaktivität der Patienten jenseits der Funktionstestungen zu bekommen, wurde in die BurGER Studie ein kontinuierliches Monitoring der Alltagsaktivität über 24h an 7 konsekutiven Tagen integriert. Die präliminäre Auswertung dieser Daten im Zuge der Interim-Analyse zeigt auch hier einen Trend zu vermehrter Aktivität der Patienten im Alltag.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Phosphathaushalt und Mineralstoffwechsel</p> <p>Die Normalisierung des Mineralstoffwechsels und des Serumphosphatspiegel im Speziellen sind regelhaft zentrale Zielparameter des Therapiemonitorings. Wenngleich der Zusammenhang situativer Laborwerte mit dem klinischen Krankheitsbild und dem Behandlungserfolg im Sinne des konkreten Patientennutzens einer gewissen Unschärfe unterliegt, so sind die Parameter insbesondere im langfristigen Verlauf doch valide Indikatoren sowohl für das Risiko der Entwicklung von Sekundärkomplikationen als auch im Hinblick auf die Qualität der therapeutischen Einstellung [14].</p> <p>Wesentlich ist hierbei aber stets, das Gesamtbild der Laborparameter zu berücksichtigen, um klinische relevante Ableitungen vornehmen zu können.</p>	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>
	<p>Gesamtaussage Zusatznutzen</p> <p>Jenseits methodischer Fragen zum operationalen Nachweis eines Zusatznutzens von Burosumab für Patienten mit XLH im Sinne der Rahmenbedingungen des laufenden Verfahrens ist ein zusätzlicher Nutzen für Behandler und Patientin in der konkreten Versorgungssituation unmittelbar und sehr konkret spürbar. In der konkreten Behandlungssituation zeigt sich dieser Nutzen sehr konsistent insbesondere in den objektiv messbaren Parametern für die Mobilität und Leistungsfähigkeit, der Durchbauung von Pseudofrakturen, in der von den Patienten selbst empfundenen Lebensqualität und Aktivität sowie auch ein einer Verbesserung der laborchemischen Parameter des Mineralstoffwechsels.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvida wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Takashi, Y. and S. Fukumoto, FGF23 beyond Phosphotropic Hormone. *Trends Endocrinol Metab*, 2018. 29(11): p. 755-767.
2. DeLacey, S., et al., Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*, 2019. 127: p. 386-392.
3. Lecoq, A.L., et al., Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*, 2020. 35(7): p. 1263-1273.
4. Insogna, K.L., et al., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res*, 2018.
5. Insogna, K.L., et al., Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res*, 2019. 34(12): p. 2183-2191.
6. Portale, A.A., et al., Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int*, 2019. 105(3): p. 271-284.
7. Javaid, M.K., et al., Musculoskeletal Features in Adults With X-linked Hypophosphatemia: An Analysis of Clinical Trial and Survey Data. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022. 107(3): p. e1249-e1262.
8. Seefried, L., et al., Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int*, 2020.
9. Skrinar, A., et al., The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *Journal of the Endocrine Society*, 2019. 3(7): p. 1321-1334.
10. Scorcelletti, M., et al., Lower limb bone geometry in adult individuals with X-linked hypophosphatemia: an observational study. *Osteoporos Int*, 2022.
11. Genest, F., et al., Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus*, 2020. 4(9): p. e10395.
12. Kishnani, P.S., et al., Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*, 2017. 122(1-2): p. 4-17.
13. Briot, K., et al., Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*, 2021. 7(3): p. e001714.
14. Trombetti, A., et al., Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022: p. 1-19.

5.5 Stellungnahme des Netzwerkes Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.

Datum	<< 20.05.2022>>
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita) \geq 18 Jahre/ IQWiG-Bericht Nr. 1338
Stellungnahme von	<<Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Burosumab in der Indikation:</p> <p>Burosumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).</p> <p>Dossierbewertung A22-12 vom 25.4.2022</p>	
<p>HINTERGRUND</p> <p>Nach Durchsicht der o.g. Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie sehen wir die Notwendigkeit für ergänzende Anmerkungen aus der Perspektive derer, die sich im Alltag um diese Patienten bemühen, insbesondere auch was die Behandlung Jugendlicher und Erwachsener anbelangt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>XLH wird durch inaktivierende Mutationen in <i>PHEX</i> (Phosphat-regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom) verursacht und stellt mit einer Prävalenz von 1:20.000 Neugeborenen die häufigste Form der hereditären hypophosphatämischen Rachitis dar. Die namensgebende Hypophosphatämie bei XLH wird durch erhöhte Spiegel des endokrinen Hauptregulators des Phosphathaushalts, Fibroblaste-like Growth Factor 23 (FGF23), verursacht.</p> <p>Viele der Hauptsymptome bei Menschen mit XLH spiegeln die ausgeprägte, chronische Hypophosphatämie wider. Dabei kann auch bei selbem Genotyp zu einer breiten Varianz an Symptomen und Symptomschwere kommen. Generell werden bei XLH skelettale und extraskelletale Symptome beobachtet. Durch die spezifischen Auswirkungen des Phosphat Mangels auf den kindlichen und den adulten Knochen sind die skelettalen Symptome je nach Altersgruppe unterschiedlich:</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder</p> <p>Ähnlich der nutritiven Rachitis durch Vitamin D oder Kalziummangel kommt es bei XLH zur pathologischen Verbreiterung der Wachstumsfuge und Hemmung der Mineralisation. Diese chronische Phosphatmangelrachitis hindert das Längenwachstum und eine physiologische Beinachsenentwicklung. Die Veränderung der Knochenmineralisation, also Osteomalazie, führt zu einer verminderten mechanischen Resistenz der langen Röhrenknochen. Dadurch sind Deformitäten der unteren Extremität mit dem Gehbeginn, also ab dem 12. Lebensmonat, häufig das erste Symptom bei Kindern mit XLH.</p> <p>Erwachsene:</p> <p>Chronische Hypophosphatämie kann unter anderem durch eine verringerte ATP-Synthese und damit einer Reduktion der oxidativen Phosphorylierung zu Schwäche und Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur führen. Klinisch werden meist Muskelschmerzen</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und -steifheit angegeben, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit XLH auftreten. Die häufig eingeschränkte Mobilität bei Patienten mit XLH ist zusätzlich mit Defiziten in der muskulären Maximal- und Schnellkraft verbunden</p> <p>Sogenannte Pseudofrakturen (chronische, teils asymptomatische Entstehung von sklerosierten Fissuren/Frakturen) stellen ein spezifisches Symptom bei Patienten mit XLH dar, die im Erwachsenenalter eine therapeutische Herausforderung darstellen können. Pseudofrakturen entstehen typischerweise an den langen Röhrenknochen der unteren Extremität und können Jahre bestehen, ohne entsprechend abzuheilen. Während Inzidenzangaben meist traumatischen Frakturen und Pseudofrakturen nicht unterschieden werden, ist von einer deutlichen Mehrheit an Pseudofrakturen auszugehen</p> <p>XLH-assoziierte Enthesiopathien sind Entzündung der Sehnenansätze mit begleitenden Verkalkungen. Der Pathomechanismus ist derzeit noch unklar. Dieses Phänomen tritt im Erwachsenenalter sehr häufig auf und kann mit einer hohen Schmerzbelastung und reduzierten Lebensqualität einhergehen. Bei schwerer Ausprägung drohen Spinalkanalstenosen</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit extremen Schmerzen und Lähmungen mit chronischer Schmerzmittelabhängigkeit und Rollstuhlpflichtigkeit. Enthesiopathien können durch Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung detektiert werden.</p> <p>Nebenwirkungen der Therapie</p> <p>Nephrokalzinose</p> <p>Die Standardtherapie mit Phosphat (empfohlene Dosis 40-70 mg/kg) und Calcitriol (empfohlene Dosis 20-40 ug/kg) führt in etwa 30 bis 70% der Behandelten zu unerwünschten Nebenwirkungen in Form einer Nephrokalzinose mit Langzeitfolgen (1-6).</p> <p>Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus</p> <p>Die orale und auch die intravenöse Gabe von Phosphat führt unmittelbar zu einem Abfall von Calcium und reaktiv oder durch direkte Stimulation der Nebenschilddrüsen zu einem Hyperparathyreoidismus.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(7,8). Daher wird eine möglichst gleichmäßige Phosphatserumkonzentration durch häufige niedrige P-Einzeldosen angestrebt.</p> <p>Für die orale Phosphatgabe bei Kindern bis 30 kg stehen keine Fertigpräparate, die in dem empfohlenen Dosisintervall von 3-5 ED/Tag gegeben werden können, zur Verfügung. Um die sehr kurzen Wirkspiegel von 60-90 min auszugleichen, werden daher Trinklösungen empfohlen, die als Phosphat-Sandoz ausreichend genau dosiert werden können. Diese Tabletten werden als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und sind nicht rezeptierbar. Alle oralen Phosphatlösungen führen zu gastrointestinalen Beschwerden, die mit der Einnahme von hohen Konzentrationen an oralem Phosphat einhergehen.</p> <p>Als Ursache des Hyperparathyreoidismus wird vor allem die Phosphatgabe angenommen (9). Bei Ansteigen des Parathormon (PTH) Wertes wird deshalb die Phosphatmedikation beendet. Hohe Phosphatwerte im Blut führen zu Verkalkungen in den Organen durch</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausfall des Calcium-Phosphat-Produktes und müssen deshalb unbedingt vermieden werden.</p> <p>Das Ziel einer normalen Serumphosphatkonzentration unter der Medikation mit Phosphat bzw. Phosphat in Kombination mit Calcitriol erhöht das Risiko einer Nephrokalzinose. Demgegenüber ist unter Burosumab eine zusätzliche Phosphat-Substitution nicht erforderlich, eine Nephrokalzinose damit vermeidbar, zumindest für die Dauer der bisher durchgeführten Therapie.</p> <p>Im Vergleich von Patienten mit / ohne sonographischem Nachweis zeigt sich, dass bei lebenslang notwendiger Langzeitbehandlung ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei ca. 25% der Patient:innen eintritt (10). Der Hyperparathyreodismus tritt bereits im jungen Alter auf (\pm 38 Jahre), bei den meisten wurde davor schon über 10 Jahre eine Therapie mit Phosphat mit/ohne Calcitriol durchgeführt, ca.10% davon entwickeln eine Hyperkalzämie. Eine andere Studie zeigte, dass die deutlich mehr Betroffene (83,3%) während der Therapie mit Phosphat</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Vitamin D einen sekundären Hyperparathyreoidimus erleiden. Ein signifikanter Anteil entwickelt einen tertiären Hyperparathreoidismus und viele bzw. die meisten entwickeln ein Rezidiv, das bedeutet, dass die noch vorhandenen Nebenschilddrüsen durch die Therapie weiter stimuliert werden (11). Das hohe Parathormon reduziert den Phosphatspiegel zusätzlich, so dass zur Verbesserung der Einstellbarkeit das operative Therapieverfahren angestrebt wird. Es können dabei ein oder mehrere Nebenschilddrüsen betroffen sein, so dass die Operation entsprechend angepasst werden muss (10). Leider sind unter der konventionellen Therapie Rezidive häufig und betreffen nach 6 Jahren ca. 75% (11). Eine konservative Therapie ist möglich mit Cinacalcet (12).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 4, Z29	<p>Anmerkung:</p> <p>“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.”</p> <p>Anmerkung NetsOs</p>	<p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn eine Phosphatsubstitution mit oder ohne Calcitriol bei den Erwachsenen mit XLH durchgeführt wird und nicht zu einer Besserung der Beschwerden führt, wird diese Therapie in der Praxis von Spezialisten nicht mehr durchgeführt, da das Risiko einer Nephrokalzinose oder eines Hyperparathyreoidismus zu hoch ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz: "Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für deren Unwirksamkeit." ersatzlos streichen, der Satz ist an dieser Stelle völlig unpassend. Es geht nicht nur darum ob die Therapie wirksam ist (das ist sie ja) sondern ob sie vertragen wird und ob sich Nebenwirkungen manifestieren. Phosphat wird einfach sehr schlecht vertragen, macht schmerzhafte Blähungen, Übelkeit und die Betroffenen nehmen es deshalb auch oft nicht ein.</p>	<p>Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin beunruhigen auch drohende Organschäden (Niere, Nebenschilddrüse, s.oben) Patient:innen und AÄrzt:innen	
S4, Z38	<p>Anmerkung:</p> <p>“Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt.”</p> <p>Die Leitlinie schreibt aber auch: “we recommend stopping phosphate supplements in patients with markedly increased parathyroid hormone levels (grade C, moderate recommendation)” das bedeutet, das beim Auftreten eines Hyperparathyreoidismus,</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der bei ca. 25% bzw. 83,3% der Betroffenen auftritt (10,11) die Phosphatsupplemente nicht verwendet werden können.</p> <p>Weiterhin schreibt die Leitlinie: “Conventional treatment with active vitamin D and phosphate improves pain, osteomalacia and oral health (with respect to periodontitis and the frequency of dental abscesses) but does not prevent or improve hearing loss or enthesopathies.” Somit können nicht alle Komplikationen mit der konventionellen Therapie vermieden werden. Weiterhin wird speziell auf die Unverträglichkeit der Therapie hingewiesen: “Taking daily active vitamin D and at least twice-daily oral phosphate supplements is burdensome for many adults and has potential adverse effects” (13-18).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Phosphatsubstitution ggfs. in Kombination mit aktivem Vitamin D ist für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt, solange die Medikation toleriert wird und kein Hyperparathyreoidismus oder eine Nephrokalzinose auftreten. Bei Auftreten von Komplikationen während der Therapie muss die Medikation angepasst und ggfs. beendet werden.	
S5, Z4-7	<p>“Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie.”</p> <p>Es wird erneut und an mehreren Stellen auf die fehlende Vergleichspopulation hingewiesen. Es ergibt sich daher der Eindruck,</p>	<p>Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.</p> <p>Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis</p>

Stellungnehmer:Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als wäre das der Hauptkritikpunkt. Während jedweder Therapie muss unbedingt auf eine Hyperphosphatämie mit der möglichen Komplikation von Calcium-Phosphatablagerungen in den Geweben geachtet werden. Das Risiko für diese Komplikation wäre in einer Placebokontrollierten Studie, in der in beiden Gruppen Phosphatprodukte erhalten risikobehaftet, da es zu einem schnellen Anstieg von Phosphat kommen kann. Das aktuelle Vorgehen war aus diesem Grund vorab mit der European Medicine Association abgestimmt worden. Für einen Ansatz, in der Burosumab Gruppe ein Placebo für das Phosphat zu geben hätte das Risiko schnell zur Entblindung zu führen, da Phosphat gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht und jede/r Patient:innen allein von der Einnahme von Phosphat/Placebophosphat sofort gewusst hätte in</p>	<p>auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p>Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welcher Gruppe er/sie war. Somit erscheint den Fachspezialisten von NetsOs die Kritik an der fehlenden Gruppe verständlich, mag aber an dem fehlenden Bezug zur Therapie dieser Patientengruppe liegen.</p>	<p>vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S6, Z8-13 und folgen de	erneut wird auf die fehlende Vergleichstherapie eingegangen. Ich verweise auf die obige Stellungnahme zu den Beschwerden der Einnahme von Phosphat im Vergleich zu Placebo und dem Risiko jedweder Hyperphosphatämie für die Betroffenen, auch bei nur sehr kurzzeitiger Phosphaterhöhung durch die Therapie.	<p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
S9, 17-21	“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	Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen. In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht mehr angezeigt ist. Auch der pU legt hierzu keine hinreichend überzeugende Argumentation vor.“</p> <p>Stellungnahme NetsOs:</p> <p>Wie bereits oben erwähnt wird der Spezialist bei fehlender Verbesserung der Beschwerden, die Phosphattherapie bei den Erwachsenen auf jeden Fall in Frage stellen, da sie mit multiple Nebenwirkungen einhergehen kann. Die Betroffenen werden die Medikation automatisch beenden, wenn sie keine Verbesserung merken, die die Phosphatsupplemente sehr schlecht vertragen werden. Natürlich beruht das auf der Erfahrung der Spezialisten mit den eigenen Patient:innen.</p>	<p>zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
s9/10 Z 1-2	<p>“Die im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbare Leitlinie Haffner 2019 [3] empfiehlt vielmehr eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH, sofern keine Erhöhung des Parathormonspiegels oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus nachgewiesen wird.”</p> <p>Stellungnahme NetsOs:</p>	<p>Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination festgelegt.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 war eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen.</p> <p>Im Rahmen einer Rescue-Therapie hatten die Studienteilnehmenden zwar die Möglichkeit Phosphat und aktives Vitamin D zu erhalten, dies war jedoch nur dann vorgesehen, wenn ein akutes Ereignis auftrat (z.B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff) und stellte keine regelhafte Therapieoption dar. Der eingeschränkte Einsatz von Phosphat und aktivem Vitamin D entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Zudem geht aus den</p>

Stellungnehmer:Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da aber bei ca. 25% bzw. 83,3% der Betroffenen auftritt (10,11) ein Hyperparathyreoidismus auftritt wird eine signifikante Anzahl der Betroffenen dann nicht mit Phosphat behandelt (10).</p>	<p>Studienunterlagen hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p>Des Weiteren lagen in der Studie UX023-CL303 keine sachgerechten/nachvollziehbaren klinischen Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution (z.B. Parathormonerhöhung, sekundärer Hyperparathyreoidismus oder Nephrokalzinose) vor. Vielmehr wurden symptomatische, behandlungsbedürftige Erwachsene mit XLH eingeschlossen. Personen mit einer Parathormon-Erhöhung um das 2,5-fache des oberen Referenzwertes wurden von der Studie UX023-CL303 ausgeschlossen und bei nur 4,5% der Erwachsenen im Vergleichsarm bestand ein nicht näher differenzierter Hyperparathyreoidismus. Somit wäre für den überwiegenden Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie UX023-CL303 im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution und die Gabe von aktivem Vitamin D indiziert gewesen. Kontraindikation oder klinische Gründe für den Verzicht einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D wurden für die Studienteilnehmenden der Studie UX023-CL303 nicht vorgelegt, so dass die Studie UX023-CL303 aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.
S12 Z32- 37 und S13 Z4-8	Immer wieder wird im Text des GBA auf das Studiendesign mit der fehlenden Standardtherapie verwiesen. Dahingehend wurde bereits im oberen Teil Stellung bezogen. Im Studienkollektiv wurde nur bei 4,5% ein Hyperparathyreoidimus beschrieben, in anderen Studien betrifft das aber 25-82%% der Patient:innen (10,11). Das zeigt, dass in der Studie möglicherweise Betroffene untersucht wurden, die unkomplizierter waren als die Patienten, die in der täglichen Praxis gesehen werden.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fallbericht (Prof.Dr. Heide Siggelkow)</p> <p>Eine jetzt 35-jährige Frau mit XLH wird seit Jahren mit konventioneller Therapie behandelt. Die Diagnose wurde im 9. Lebensjahr gestellt. Mit 20 Jahren erfolgte eine Umstellungsosteotomie beider Unterschenkel. Seitdem ist auch eine Nierensteinerkrankung bekannt. Aus diesem Grund wurde 2010 auf die konventionelle Therapie mit Phosphat und Calcitriol von nephrologischer Seite beendet. Juni 2017 trat eine Spontanfraktur des linken Oberschenkels auf welche operiert wurde. Leider kam es zu Heilungsstörungen, die Schmerzen bereiteten und die Patientin arbeitsunfähig machten. Januar 2018 dann Spontanfraktur des rechter Oberschenkels, ebenfalls operativ versorgt, danach ist sie rechts beschwerdefrei. Die Vorstellung erfolgte zur Frage des weiteren Therapievorgehens wegen der nicht heilenden Fraktur des linken Beines. Es wurde die konventionelle Therapie trotz der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierensteine und eines bestehenden Hyperparathyreoidismus wieder begonnen ohne Einfluss auf die Heilung und die Beschwerden. Die Patientin blieb arbeitsunfähig. In der Zwischenzeit wurden zwei Ihrer vier Kinder ebenfalls bezüglich der Erkrankung behandelt. Nach Zulassung von Burosumab für die Therapie bei Erwachsenen erfolgte die Umstellung auf diese Medikation. Innerhalb von 6 Monaten kam es zu einer so deutlichen Heilung der Fraktur, dass die Patientin wieder zu arbeiten begann. Sie konnte bereits ohne Unterarmgehstützen laufen. Im weiteren Verlauf des Jahres besserten sich die Gehfähigkeit, Gehgeschwindigkeit und der Schmerzscore deutlich. Die Patientin verträgt die Therapie ohne jegliche Beschwerden. Der Hyperparathyreoidismus und die Niere müssen weiterhin regelmäßig überwacht werden. Sie freut sich vor allem über die gute Beweglichkeit Ihrer betroffenen Kinder, die ohne Schmerzen laufen und toben können und denen die Erkrankung nicht an der Bewegung oder an der Beinform bisher anzusehen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136.
2. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr.* 1987;111(5):700-704.
3. Keskin M, Savas-Erdeve S, Sagsak E, Cetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1333-1337.
4. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics.* 2001;108(1):E6.
5. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone.* 1997;21(6):515-520.
6. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics.* 1996;97(1):91-93.
7. Makitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(2):163-168.
8. Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(7):607-611.
9. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(5):473-477.
10. Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, Durand E, Boros E, Briot K, Silve C, Francou B, Piketty M, Chanson P, Brailly-Tabard S, Linglart A, Kamenicky P. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2020;35(7):1263-1273.
11. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, Imel EA. Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone.* 2019;127:386-392.
12. Alon US, Jarka D, Monachino PJ, Sebestyen VanSickle J, Srivastava T. Cinacalcet as an alternative to phosphate therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(1):114-116.

13. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, Vestergaard P, Ralston SH, Albagha OM, Poulsen S, Haubek D, Gjørup H, Hintze H, Andersen MG, Heickendorff L, Hjelmborg J, Gram J. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(2):108-119.
14. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, Briot K. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):325-333.
15. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, Zadikian C, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Briot K, Linglart A, Chaussain C. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res.* 2017;96(4):388-395.
16. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):879-885.
17. Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, Prokop M, Schirg E, Siegert B, Wolff G, Brodehl J. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol.* 1996;45(1):33-41.
18. Econs MJ. Conventional Therapy in Adults With XLH Improves Dental Manifestations, But Not Enthesopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3622-3624.

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2022 eine Nutzenbewertung zu Burosumab (Crysvita) von Kyowa Kirin GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Burosumab ist zugelassen zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung sowie bei Erwachsenen. Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte unter Auflagen (conditional approval).</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der Erwachsenen sah der G-BA bei seiner letzten Bewertung im Jahr 2021 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Neubewertung legt der G-BA eine Phosphatsubstitution fest.</p> <p>Das IQWiG sieht für das Anwendungsgebiet der Erwachsenen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Das Institut folgt dabei nicht der Aufteilung der Population in Patienten, die auf eine Phosphatsubstitution ansprechen oder nicht ansprechen. Die vorgelegte Studie wurde nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Die Studie UX023-CL303 kann für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Burosumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Arzneimittel zugelassen: Phosphat, Calcitriol und Alfacalcidol.</p> <p>Da es sich bei der XLH um eine familiäre hypophosphatämische Rachitis handelt, ist der Einsatz von aktivem Vitamin D (Wirkstoffe Calcitriol und Alfacalcidol) für die vorliegende Indikation zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung der XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.</p> <p>Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL sind: „38. <i>Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann</i>“.</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>In die Evidenzsynopse für die Behandlung von XLH wurde die Leitlinie Haffner <i>et al.</i>, 2019 eingeschlossen. Diese Leitlinie enthält Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit XLH, die symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, empfiehlt die Leitlinie als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere das Auftreten einer Osteomalzie und deren Folgen zu verringern sowie um die Mundgesundheit der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Eine routinemäßige Behandlung von asymptomatischen Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht empfohlen.</p> <p>Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL („38. <i>Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann</i>“) ist die Behandlung einer Hypophosphatämie durch eine Phosphatverbindung angezeigt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und zu Lasten der GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich vorwiegend auf Erwachsene.</p> <p>Im Krankheitsverlauf werden Erwachsene mit symptomatischer XLH behandlungsbedürftig und eine individuell angepasste Behandlung mit oralem Phosphat in Verbindung mit aktivem Vitamin D ist auf Basis der vorliegenden Evidenz für diese Patientenpopulation angezeigt.</p> <p>Auch behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren pathologisch erniedrigter Serumphosphat Spiegel unter der konventionellen Therapie nicht den Normbereich erreicht, erhalten in der klinischen Praxis weiterhin eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit aktivem Vitamin D, sofern keine klinischen Gründe dagegensprechen.</p> <p>In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Erwachsenen mit XLH nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine Phosphatsubstitution in Frage. Diese Patientenpopulation bildet allerdings nicht den Regelfall in der vorliegenden Indikation ab.</p> <p>Daher wird auf Basis der vorliegenden Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Erwachsenen mit XLH“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Burosumab (D-784)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 07. Juni 2022

von 12:00 Uhr bis 13:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Kyowa Kirin GmbH:**

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Herr Dr. Klisch

Frau Dr. Katzenmaier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED):**

Herr Prof. Dr. Semler (nicht zugeschaltet)

Herr Dr. Schnabel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN):**

Herr Prof. Dr. Haffner

Angemeldete Teilnehmende für die **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum (RUB):**

Frau Prof. Dr. Richter-Unruh

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO):**

Herr Prof. Dr. Mohnike

Frau Prof. Dr. Siggelkow (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik – KLH:**

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer heutigen mündlichen Anhörung nach § 35a SGB V! Ich möchte mich zunächst bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht teilnehmen. Deshalb vertrete ich ihn.

Unsere Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und in einem zweiten Anwendungsgebiet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Erwachsenen. Es handelt sich hier um ein Orphan, eine Neubewertung, weil der Umsatz dieses Medikaments die Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat. Wir haben es formal mit zwei Anhörungen zu tun, und zwar zu den Stellungnahmen des IQWiG vom 26. April bzw. 28. April 2022. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin, die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, die DGKED, und zwar nur zu D-783, Frau Professor Dr. Siggelkow für Netzwerk seltene Osteopathien, NetsOs, die Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Frau Professor Dr. Richter-Unruh für D-783, Herr Dr. Lothar Seefried, Herr Professor Dr. Oheim für das Anwendungsgebiet bei Erwachsenen, des Weiteren der BPI sowie der vfa.

Wie Sie wissen, führen wir bei einer solchen Anhörung Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Teilnehmer formal festzustellen, was ich hiermit tun möchte. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Döb, Herr Dr. Maessen, Herr Dr. Klisch und Frau Dr. Katzenmaier zugeschaltet, von der DGKED Herr Dr. Schnabel, für die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, GPN, Herr Professor Dr. Haffner, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum Frau Professor Dr. Richter-Unruh, von der Deutschen Gesellschaft für Osteologie Herr Professor Dr. Mohnike,

(Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich vertrete auch die NetsOs in der Pädiatrie!)

von der Klinischen Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH Herr Dr. Seefried, vom Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf Herr Professor Dr. Oheim, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BPI, Herr Dr. Wilken sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wir beginnen die Anhörung stets mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das Eingangsstatement? – Herr Dr. Döb, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, in der Anhörung zu Burosumab nach Überschreiten der 50-Millionen-Hürde in der Kinder- und Erwachsenenindikation unsere Sichtweise vor dem Gremium darlegen zu können. Ich möchte noch einmal – das ist heute bereits zum vierten Mal – auf die Erkrankung XLH eingehen und den hohen medizinischen Bedarf für diese innovative Therapieoption, Crysvida, herausstellen. XLH, die X-chromosomale Hypophosphatämie, ist eine von Geburt an vorhandene seltene Knochenstoffwechselerkrankung, die sich in der Regel etwa ab dem zweiten Lebensjahr bei den Betroffenen bemerkbar macht. Durch die fortschreitende Knochenerweichung, also die Osteomalazie, kommt es zu schwerwiegenden Fehlbildungen des Knochenbaus insbesondere bei den betroffenen Kindern, wenn wir die Indikation der unter 18-Jährigen betrachten. Das sind zum Beispiel ausgeprägte O- oder X-Bein-Fehlstellungen und damit einhergehend im Kinder- und Jugendalter eine Rachitis als Leitsymptom dieser seltenen Erkrankung. Im Erwachsenenalter wird die Rachitis von der Osteomalazie als Leitsymptom abgelöst. Das heißt, in verschiedenen

Lebensabschnitten kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen dieser Knochenerkrankung und dadurch folgerichtig zu unterschiedlichen Symptomatiken der XLH. Allen gemeinsam ist der zugrunde liegende Phosphatmangel, der auch durch eine Supplementation mit oralem Phosphat nicht wirklich behoben werden kann. Das liegt am krankheitsauslösenden Mechanismus, eine Überexpression eines Eiweißes, nämlich des sogenannten FGF23, welches die Phosphatausscheidung in den Nieren dramatisch erhöht. Burosumab bindet an dieses krankheitsauslösende Agens, das FGF23, neutralisiert dessen Aktivität bei der Phosphatausscheidung, sodass sich wieder ein normaler Phosphatserumspiegel aufbaut und damit der Mangel an Phosphat gestoppt wird.

Unter der unzureichenden Therapie mit Phosphat kommt es jedoch meistens zu keiner Erreichung der Therapieziele und dadurch in den allermeisten Fällen auch zu einer stetigen Verschlechterung des Krankheitszustandes der Betroffenen. Dies kann in vielen Fällen in einer schweren Behinderung enden.

Ich betone all das noch einmal, weil es sich hierbei um eine seltene Erkrankung handelt und Crystiva weltweit als Medikament für die Behandlung dieses seltenen Leidens durch die Zulassungsbehörden anerkannt ist. Auch die Überschreitung einer gesetzten Umsatzschwelle ändert leider nichts an diesem Zustand. Die Betroffenen selber erleiden stark ausgeprägte Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, weitere Knochendeformation und müssen sich oft langwierigen und schmerzhaften Korrekturoperationen unterziehen, meist sogar mehrfach in ihrem Leben.

Wie bereits erwähnt, eine Therapie mit einem Supplement wie Phosphat ändert wenig bis gar nichts am Gesundheitszustand. Eine höhergradige Evidenz für den Einsatz von Phosphat fehlte in der Vergangenheit völlig. Ich gehe deswegen im Folgenden auf die frühe Nutzenbewertung des IQWiG insbesondere in der pädiatrischen Indikation ein.

Zum Ersten, die Unterteilung der Altersgruppe 1 bis 17 Jahre des IQWiG in verschiedene Subpopulationen, wie dargestellt. Die EMA hat mehrfach betont, dass eine Übertragung von Ergebnissen in der Population der 1- bis 12-Jährigen auf die adoleszente Population gerechtfertigt ist. Die 64-Wochen-Daten insbesondere der 301-Studie, die hier bewertet wurde, zeigen das eindeutig, ebenso auch Ergebnisse der Verlängerungsphasen der vorhergehenden Studie, nämlich der 201-Studie, bei der insbesondere 11 Patienten über 160 Wochen behandelt wurden und in die adoleszente Phase übergegangen sind. Die Übertragung von Ergebnissen aus der Phosphatgruppe, wie vom IQWiG angemerkt, wird an der Überlegenheit von Burosumab nichts ändern. Die Weiterführung einer unterlegenen Therapie über einen 64-Wochen-Zeitraum hinaus wie in der 301-Studie wäre durch keine Ethikkommission der Welt genehmigt worden. Insofern hat sich die Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung aus Sicht der EMA folgerichtig ergeben. Im Übrigen ist aus unserer Sicht der weitere Versuch, die Population auf einen RSS – einen Rickets Severity Score – $> 2,0$ zu beschränken, nicht angemessen, da die Rachitis als objektivierbarer Parameter gewählt wurde, der als Stellvertreter für eine Knochenerkrankung hergenommen wurde. Die Existenz weiterer Manifestationen einer Knochenerkrankung ist damit nicht ausgeschlossen und als Diagnose- und Symptomparameter ebenso zu berücksichtigen und entsprechend zu therapieren. In diesem Kontext betone ich, dass die EMA in der Zwischenzeit alle Bedingungen des Conditional Approval als erfüllt anerkannt hat und die vollständige Zulassung durch den Zulassungsinhaber beantragt ist.

Zum Zweiten möchten wir darauf hinweisen, dass der G-BA bereits zweimal in der Indikation die Anerkennung der Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße anerkannt hat und den primären Endpunkt, das Erreichen eines Serumphosphatspiegels, als Leitparameter der Therapie der XLH dargestellt hat. Ich zitiere aus dem letzten Beschluss: „Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich ... ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab“ gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Daten haben sich nicht geändert. Der G-BA hat daraus einen Zusatznutzen für Burosumab abgeleitet. Die Situation nach vier Jahren Burosumab in der Versorgung der pädiatrischen Patienten zeigt eindeutig, dass die Betroffenen in hohem Maße profitieren und weder die Therapie abbrechen noch sonstige Sicherheitshinweise über das in den Studien gezeigte Maß auftreten. Der zusätzliche Nutzen ist in der Versorgungswirklichkeit angekommen und sollte unseres Erachtens so gewürdigt werden.

Ich komme zum dritten Punkt. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen der Grade 1 und 2 wird vom IQWiG herangezogen, um der Therapie mit Crysvida einen Hinweis für einen beträchtlichen Schaden zu attestieren, was parallel nicht zu einem geringeren Nutzen in der Gesamtschau führt. Ich möchte das insofern kommentieren, als bei jeder Subkutanapplikation diese unerwünschten Ereignisse natürlich auftreten. Das hat noch keinen Betroffenen abgehalten, teils lebensnotwendige Therapien anzuwenden. Dieser Punkt ist heute nicht zum ersten Mal unter der Bewertung. Der G-BA hat das bereits in seinen beiden vorhergehenden Beschlüssen in der Kinderindikation als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens klassifiziert. Auch die Bewertung der anderen SOC und PT in diesem Kontext sind ein Ausdruck der verbesserten Mobilität und der sozialen Teilhabe der pädiatrischen Patienten. Es kann sein, dass ein Kind hinfällt, weil es nach draußen geht und mit Gleichaltrigen mitspielen kann, weil es eine entsprechende Verbesserung in der Therapie hat. All das spiegelt unseres Erachtens den Wert und den Zusatznutzen der Therapie mit Crysvida wider.

Zum vierten Punkt, der Nichtberücksichtigung der Phase-III-Studie in der Erwachsenenindikation. Wir haben im Dossier und auch in unserer Stellungnahme sehr klar und eindeutig dargelegt, warum Best Supportive Care, BSC, die richtige Vergleichstherapie ist. 98,3 Prozent der erwachsenen Studienpopulation in der 303-Studie sprechen nicht innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsupplementation an, im Gegenteil. Bei Weiterführung der Therapie ergeben sich Verschlechterungen, zum Beispiel weitere Frakturen, Pseudofrakturen der großen Knochen, Nephrokalzinosen, ektopische Mineralisierung, die dazu geführt haben, dass diese Patienten gerade in diese Studie eingeschlossen wurden. Selbst mit dem Hinweis des IQWiG, dass eine Verschlechterung unter einer Therapie kein Beleg für deren Unwirksamkeit sei, sehen wir hier zumindest einen Widerspruch zu einigen Beschlüssen des G-BA, wie er in der Vergangenheit gemacht wurde. Zum Beispiel wird zum Wirkstoff Bimekizumab, dem Verfahren 719, ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht“. Die Möglichkeiten, die in einer Therapie mit Burosumab stecken, zum Beispiel Heilung von Knochenbrüchen, ist hier ohne schwere Operation möglich. Das ist ein Meilenstein in der Behandlung der XLH.

Wir haben in unserer Stellungnahme diese und noch weitere Punkte adressiert, insbesondere die Patientenrelevanz der radiologischen Endpunkte, des Serumphosphatspiegels, der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße im Falle der Kinder, die vom G-BA ausdrücklich als solches klassifiziert wurden.

In der Gesamtschau plädieren wir für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie der betroffenen Patienten mit Crysvida, da diese Behandlung endlich den Betroffenen ihre Lebensqualität zurückgibt, die sie vorher nicht erreichen konnten. Burosumab ist weltweit in der Behandlung der XLH im Einsatz und ist heute als Therapiestandard für die Behandlung anerkannt. Wir arbeiten weiter an der Generierung von Evidenz im Therapiegebiet, was unser klares Commitment hier noch einmal aufzeigt, die betroffenen Patienten auf ihrem Weg in ein normales Leben weiter zu unterstützen.

Wir freuen uns nun auf die weitere Beantwortung von Fragen aus dem Gremium. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe an die Kliniker zwei Fragen, zunächst zum Anwendungsgebiet A – darauf ist Herr Dr. Döß auch eingegangen –: Welche Rachitisschwere, gemessen anhand des RS-Scores, weisen Kinder und

Jugendliche mit XLH durchschnittlich auf? Wie ist der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der vorliegenden Rachitisschwere einzuschätzen? Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet B – darauf ist Herr Dr. Döb auch eingegangen – würde mich von den Klinikern interessieren: Wie werden symptomatische Erwachsene mit XLH in der klinischen Praxis in der Realität behandelt? – Wer von den Klinikern könnte die erste Frage beantworten? – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Die Rachitis fällt in der Regel durch ein fehlendes Laufen oder, wenn das Laufen im zweiten Lebensjahr beginnt, durch eine zunehmende Beinachsenfehlstellung auf, einfach weil der Knochen ein weicher Knochen ist, weil es ein Missverhältnis zwischen Kalzium und Phosphat gibt. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt fallen diese Kinder klinisch auf. Dann erfolgt ein Röntgenbild, entweder ein konventionelles nur der linken Hand oder, wenn man den Score ermitteln will, eine Röntgenaufnahme des rechten Knies. Da ist es in Abhängigkeit vom Diagnosealter so, dass der Score bis zu seiner maximalen Ausprägung von 10 verändert sein kann. Die Studien konnten zeigen – wir konnten es auch im klinischen Alltag sehen –, dass sich unter der Burosumab-Therapie die Mineralisation am Skelettsystem und der Score sukzessive verändert haben, bis zu einer Nahezu-Ausheilung etwa nach einem Jahr. Den Knochen des behandelten Patienten können Sie nach einem Jahr Burosumab in seiner Knochenstruktur von jemandem, dessen Knochen völlig gesund sind, kaum noch unterscheiden.

Vielleicht noch zu der Studie. Es wurde auf den Score von 2 hingewiesen. Man muss wissen, dass die meisten Patienten im Kinder- oder Jugendalter diagnostiziert werden, je später, desto schlechter ist der RSS. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, hatten ein mittleres Alter von 8 Jahren; die Zahl kenne ich nicht ganz genau. Sie waren im Alter von 8 Jahren im Mittel schon sechs Jahre auf konventioneller Therapie. Das heißt, sie hatten die ursprüngliche Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D. Trotz dieser mehrjährigen Therapie war bei Einschluss in die Studie immer noch eine erhebliche Mineralisationsstörung indiziert, an dem RSS nachweisbar. Es gab ein paar Patienten, die noch schlimmer waren als mit einem Score von 2. Hier hat man den Cut-off gesetzt und gesagt: Wir nehmen 2. So ergab sich der. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Schnabel. – Herr Professor Mohnike, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich kann mich im Grunde genommen den Ausführungen von Herrn Schnabel anschließen. Ich will nur noch einen Aspekt hinzufügen. 50 Prozent der Kinder werden dadurch, dass es ein dominantes Krankheitsbild ist, über die Familie erkannt. Das heißt, wir erkennen sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt, teilweise mit 3 oder 6 Monaten. Wir wollen verhindern, dass der Rachitis-Score überhaupt eintritt. Wir sehen an der Hand oder am Knie Zeichen. Wenn man frühzeitig beginnt, kann man im Prinzip den Rachitis-Score von 3 oder 4 verhindern.

Der andere Aspekt, den ich in der Stellungnahme von NetsOs gebracht habe, ist noch nicht zur Sprache gekommen, sollte jedoch später zur Sprache kommen. Das sind die Nebenwirkungen der Standardtherapie. Sie sind meines Erachtens zentral. Man sollte im Prinzip berücksichtigen, dass bereits Ende der 80er-Jahre im „Lancet“ von Gunnar Stickler berichtet wurde, dass man fast auf die Standardtherapie verzichten muss, weil die hohe Gefährdung einer Nephrokalzinose unter der Standardtherapie entsteht. Was ich damit sagen will: Abgesehen vom Aspekt des Rachitis-Scores ist es ganz wichtig, zu wissen, dass die Standardtherapie eine sehr schlechte Möglichkeit ist, diesen Kindern zu helfen. Jeder, der mit solchen Kindern zu tun hat – ich habe in meinem Leben über 35 Kinder und Jugendliche über Jahre begleitet –, der weiß, er muss sich immer darum bemühen, die Nephrokalzinose zu verhindern. Oft lässt sie sich mit der Standardtherapie nicht verhindern. Das ist beim Burosumab offensichtlich nicht der Fall.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Von den Klinikern hat sich noch Herr Dr. Seefried gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Vielen Dank. – Ganz kurz nur, um aufzuzeigen, was die Kollegen aus der Pädiatrie schon erwähnt haben. Tatsächlich ist der Rickets Severity Score bei den Kindern im Wesentlichen nicht eine Frage der Erkrankungsschwere, sondern vielmehr eine Frage des Diagnosealters. Das heißt, je früher man diagnostiziert, umso weniger schwer ist die Erkrankung. Wenn man die Diagnose spät stellt, wird es schwieriger.

Damit möchte ich die zweite Frage aufgreifen, die Sie in den Raum gestellt haben: wie die Therapie bei den Erwachsenen aussieht. Ich behandle präferenziell Erwachsene. Zum einen ist das von der medikamentösen Seite im Prinzip ein Best Supportive Care in der Abwägung der Symptomatik, die man durch die Substitution in der Zeit vor Burosumab zu adressieren versucht hat, die Schmerzen zu limitieren, die Steifigkeit zu adressieren, gleichzeitig balanciert mit der Verträglichkeit. Denn die Phosphatsubstitution ist nur begrenzt verträglich und vor allem langfristig eine nur schwer aufrechtzuerhaltende Therapie. Das heißt, am Ende des Tages gibt es keine standardisierte Behandlung, sondern das wird sehr individualisiert gehandhabt. Ein zweiter Aspekt ist die Frage der Notwendigkeit chirurgischer Interventionen. Das ist im Prinzip eine direkte Resultierende aus der Qualität der Versorgung im Kindesalter. Es ist entscheidend und wichtig, dass wir die Patienten schon im Kindesalter bestmöglich behandeln, um im Prinzip Folgeschäden im Erwachsenenalter zu vermeiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Von den Klinikern hat sich weiterhin Herr Professor Oheim gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Ich wollte auf Ihre Frage eingehen, wie sich aus meiner Sicht die Versorgungslage bei den Erwachsenen darstellt. Das ist ein buntes Bild. Wir sehen in der Regel nur die Symptomatischen, weil nur die zu uns kommen. Wir können gar nicht genau sagen, wie viele das sind. Sie sind zwischen 20 und 60 Jahre alt und haben davor das letzte Mal bezüglich des Phosphatdiabetes einen Kliniker vor einem Jahr bzw. vor 30 Jahren gesehen. Die kommen komplett ohne Medikation. Manche kommen mit absurd hohen Phosphatdosen, die sie noch aus der Kindheit mitschleppen. Es gibt welche, die es in reduzierter Dosierung haben. Es gibt welche, die nur Vitamin D bekommen. Es gibt welche, die haben nur aktives Vitamin D. Das ist ein sehr buntes Bild. Wir haben sehr viel dazugelernt, was die Pathophysiologie dieser Erkrankung angeht. Uns ist ganz wichtig und sehr klar, dass der Ausgleich des Phosphatverlustes zeitlebens wichtig ist. Nichtsdestotrotz war früher die Sichtweise eher so, dass das im Wachstum ganz besonders wichtig ist. Wenn die Wachstumsfugen geschlossen und die Beine einigermaßen gerade waren, dann war gut, dann musste man nicht mehr so genau darauf achten. Man muss sich vor Augen halten, dass die konventionelle Therapie mehrfache Dosierung bedeutet, jeden Tag, 365 Tage mit phosphataktivem Vitamin D. Vor allem die Patienten können das irgendwann nicht mehr durchhalten. Es gibt ganz wenige, die es konsequent über die Jahre schaffen, das halbwegs zeitgerecht einzunehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Nun hat sich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist unabhängig vom RS-Score bei Kindern die Therapie so früh wie möglich anzusetzen. Habe ich das richtig verstanden? Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie Patienten mit einem RSS < 2 ausgeschlossen? Meine dritte Frage richtet sich an die Kliniker. Was ist mit den Patienten über 12? Dazu haben wir keine Daten. Können die Ergebnisse auf die Jugendlichen übertragen werden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer von den Klinikern möchte antworten? – Herr Haffner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): In den Studien ist es so gewesen, dass das Einschlusskriterium „bis 12 Jahre“ war. Warum der Rickets Severity Score über 2 gewählt wurde, kann die Firma

besser beantworten. Ich kann dazu nur sagen, dass die jugendlichen Patienten auf die Behandlung sehr gut ansprechen. Wir haben eine Register- und Observationsstudie laufen zwischen der Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Es sind mittlerweile 111 Patienten eingeschlossen. Davon hatten bei Therapiebeginn 28 Patienten ein Alter über 12 Jahre. Diese Patienten haben auf die Behandlung wunderbar angesprochen, haben eine komplette Normalisierung der alkalischen Phosphatase innerhalb von einem Jahr als Marker für die Aktivität der Rachitis gezeigt und haben eine deutliche Verbesserung der Phosphatspiegel. In der klinischen Praxis, außerhalb der Studie, haben wir das untersucht. Das funktioniert wunderbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Dazu hat sich Herr Dr. Schnabel gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Anzustreben ist diese Therapie schon im ersten Lebensjahr. Es gibt Studien von vor mindestens 15 Jahren einer Kollegin aus Finnland – das wurde nachfolgend bestätigt –, dass, je früher man die Substitutionstherapie einführt – damals hatte man nur die konventionelle Therapie; das gilt natürlich insbesondere für die Burosumab-Therapie –, umso eher normalisiert man den Knochenstoffwechsel, umso besser sind das Längenwachstum und die Mineralisation des Knochens. Von daher ist unbedingt anzustreben, dass man im ersten Lebensjahr beginnt. Die klinischen Studien mit Burosumab laufen bereits. In der Vergangenheit konnten wir an der konventionellen Therapie sehen, dass das frühe Einsetzen einer Therapie eine deutliche Verbesserung des Outcomes auf die Endgröße und auch auf die Knochenstruktur hat.

Warum hat man das Alter 12 Jahre für diese Studie gewählt? Das könnte damit zusammenhängen, dass ab einer bestimmten Altersgruppe, nämlich mit dem Eintritt in die Pubertät, Sexualhormone als zusätzlicher Confounder auf die Knochenmineralisation einen Einfluss nehmen könnten. Nachdem man die Wirkung von Burosumab sauber prüfen wollte und nicht die zusätzliche Wirkung der Sexualhormone, hat man initial wahrscheinlich dieses Alter gewählt. Das war klinisch und wissenschaftlich gut durchdacht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Döb, bitte schön.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich würde diese Frage von Frau Bickel an den Kollegen Maessen aus der Medizin weiterleiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Maessen, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Vielen Dank für das Wort. – Wenn man die Veränderung der Rachitis als primären Endpunkt anschaut, muss man etwas haben, was man messen kann. Patienten mit einem sehr niedrigen RS-Score verbessern sich sicherlich auch in ihrer Knochensituation; denn der RSS stellt nicht die gesamte knöcherne Belastung dar. Um eine Studie objektivierbar zu machen, ist das eine sinnvolle Maßnahme. Ich weise gerne darauf hin, dass sich im Rahmen der Zulassungsstudie 301, über die wir sprechen, bei sehr vielen Patienten der RSS innerhalb der ersten 40 Wochen auf einen Bereich von 1,5 oder 1,0 entwickelt hat und sich danach, zum Datenschnitt in der Woche 64, bei dieser Gruppe weiterhin Verbesserungen ergeben haben. Die Frage, die letzten Endes dahintersteht, lautet: Kann man diese Ergebnisse auf Patienten mit einem RSS < 2 übertragen? Ich denke, das wird nicht nur von uns als pharmazeutischem Unternehmer so gesehen, sondern das wird sicherlich auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur so gesehen, die in ihrem Label keine Einschränkung auf einen RSS-Wert gemacht hat. Im Übrigen haben wir zu diesem Thema schon in den Vorverfahren gesprochen. Das ist an dieser Stelle nicht weiter erörtert worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Frau Bickel, Sie sind wieder dran.

Frau Bickel: Es geht mir um die Frage des Therapiestandards bei Kindern. Habe ich das richtig verstanden, dass da auf jeden Fall eine Phosphatsubstitution gemacht wird? Dann im Vergleich zu Erwachsenen: Was mich wirklich wundert, ist, dass bei Erwachsenen keine

Phosphat- und Vitamin-D-Substitution erlaubt war. Kann mir das ein Kliniker, aber auch der pharmazeutische Unternehmer erklären? – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer macht das von den Klinikern? – Bitte schön, Herr Professor Mohnike.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Es gibt zum Beispiel beim Phosphat eine intestinale Nebenwirkung. Die Kinder und auch die Jugendlichen haben Durchfall durch das Phosphat. Es ist einfach so, dass die Jugendlichen nicht mehr so compliant sind. Es ist viel schwieriger. Wir haben es im Vergleich gesehen, als wir auf das Burosumab umgestellt haben. Man würde annehmen, eine orale Therapie wird von Kindern bevorzugt. Aber das ist in keiner Weise so. Die Infusionstherapie war deutlich höher. Keines der Kinder oder Jugendlichen, denen wir das im Verlauf angeboten haben, wäre auf die Therapie mit Phosphat und Calcitriol zurückgegangen.

Ich hoffe, ich habe das verständlich erläutert. Es gibt noch so viele Dinge zu sagen. Zum Beispiel kann man für Kinder mit einem Gewicht unter 30 kg das Reducto sehr schwer dosieren. Es hat 500 mg Phosphor. Wenn wir die Dosis von 50 mg bis 70 mg nicht überschreiten wollen, kann man das im Prinzip mit dem Standardphosphat überhaupt nicht erreichen. Das ist ein Aspekt, der noch gar nicht zum Tragen gekommen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Ich würde gerne die Notwendigkeit des Phosphats erläutern und wie hilflos wir waren, bis es die Möglichkeit der gezielten Therapie gab. Ich bringe gern das Beispiel mit dem defekten Kühlwasserschlauch Ihres Autos, wenn Sie auf der Rückreise von Italien nach Deutschland sind. Was machen Sie, wenn Sie keine italienische Werkstatt anlaufen wollen? Sie können alle zwei Stunden anhalten und das Kühlwasser auffüllen. Dann werden Sie schon irgendwie bis nach Bayern kommen. Bei der Behandlung des Phosphatdiabetes war es so, dass man bis 1980 gar keine richtig gute Therapie hatte. Seitdem wusste man, man gibt Phosphat, verteilt auf mehrere Portionen am Tag. Man darf nicht zu viel geben, sonst gibt es gleich Durchfall und Bauchschmerzen, und das Phosphat hat den Körper verlassen. Man versucht, neben dem Phosphatangebot ein Vehikel zu geben, nämlich das aktive Vitamin D, mit dem das angebotene Phosphat aus dem Darm aufgenommen werden sollte. Das hat man versucht. Aber da das aktive Vitamin D nicht nur das Phosphat aufnimmt, sondern auch Kalzium, führte das nicht selten dazu, dass im Blut nicht nur der Phosphatspiegel anstieg, fern von Normalwerten, sondern auch das Kalzium. Kalziumüberschuss im Blut, vermehrte Kalziumausscheidung über den Urin führt zu Verkalkungen an der Niere. Herr Mohnike hat es schon gesagt: Es ist eine zum Teil insuffiziente Therapie. Man bekam keine Normalisierung des Knochenstoffwechsels zum Beispiel am RS-Score oder an einem Feinparameter wie der alkalischen Phosphatase. Auch wenn man das Phosphat und das aktive Vitamin D hochkurbelte, erreichte man nie einen Serumphosphatspiegel, der einigermaßen im Normbereich ist. Es braucht für einen festen Knochen ein ganz festes Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat. Wenn der eine Player, nämlich das Phosphat, immer niedrig ist, dann habe ich einen schlecht mineralisierten, weichen Knochen, der zu Deformierungen führt.

Wir haben diese Therapie bei den Patienten in der Regel bis zum Schluss der Wachstumsfugen durchgeführt. Dann musste man abwägen: Setzen wir diese Therapie fort oder nicht? Profitieren diese Patienten überhaupt noch von dieser insuffizienten Therapie, oder ist später eher die Toxizität insbesondere von dem aktiven Vitamin D im Vordergrund? Deswegen gab es 2019 ein Konsensuspapier, an dem einige Teilnehmer mitgearbeitet haben, wo man gesagt hat: Eine Behandlung im Erwachsenenalter mit der konventionellen Therapie sollten nur die Patienten erfahren – um sie vor weiteren Toxizitäten durch die konventionelle Therapie zu schützen –, die Knochenschmerzen oder Knochenfrakturen oder Zahnprobleme haben. Man sollte überlegen, diese Patienten im Erwachsenenalter mit deutlich niedrigeren Dosen als im

Kindes- und Jugendalter zu behandeln. Von daher ist das, was Herr Oheim und Herr Seefried gesehen haben, dass Patienten zum Teil jahrelang gar nichts mehr bekamen, ganz verständlich. Wir wollten nicht, dass diese Patienten mit der Therapie eine Toxizität der Nieren bekommen und dann vielleicht dialysepflichtig werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schnabel. – Frau Professorin Richter-Unruh, bitte.

Frau Prof. Dr. Richter-Unruh (RUB): Ganz herzlichen Dank. – Ich möchte persönliche Erfahrungen ergänzen, die in den Studien überhaupt nicht wiedergegeben werden können. Ich betreue seit über 20 Jahren Patienten mit Phosphatdiabetes. In der Regel haben sie eine operative Wachstumslenkung erfahren. Irgendwann haben fast alle Jugendlichen Marknägel, damit sie überhaupt gerade Beine haben. Ich kann per Fotodokumentation nachweisen, dass zumindest bei drei kleinen Patienten, bei denen wir im ersten Lebensjahr mit Burosumab angefangen haben, sich die Beine von selbst begradigt haben. Es ist keine Wachstumslenkung notwendig. Die Kinder haben gerade Beine, sind deutlich größer und holen im Wachstum wunderbar auf. Das ist klinische Erfahrung. Die Compliance der kleinen Patienten ist sehr gut. Die Kinder und Jugendlichen nehmen gerne ihren Piks alle zwei Wochen, wenn sie nicht jeden Tag bis zu sechs Tabletten nehmen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professorin Richter-Unruh. – Frau Bickel hat noch den pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Herr Dr. Döb, bitte.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Es war die Frage zum RSS < 2. Diese Frage würde ich gerne an Herrn Maessen weiterleiten.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich glaube, Frau Bickel wollte sich noch über die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den Erwachsenen mit uns austauschen, warum da kein Phosphat gegeben wird. Als die Studie in den Kinderschuhen war und losgetreten wurde, hat man sich angeschaut, welche Therapieoptionen allgemeiner Standard sind, welche davon evidenzbasiert sind. Dazu gehört die Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei Erwachsenen gerade nicht. Das hat viele Gründe, von denen wir ein paar schon gehört haben. Die Verträglichkeit über die Lebensdauer ist schlecht. Die Population in der Studie deutet darauf hin, weil diese Patienten bis auf zwei über Jahre, im Durchschnitt über 15, 16 Jahre, orales Phosphat gehabt haben und sich dennoch in einem skelettalen Zustand befunden haben, der es ihnen als Option aufgezeigt hat, in einer klinischen Studie weiterbehandelt zu werden. Dazu kommt – das darf man nicht vergessen; das hat Herr Döb am Anfang schon kurz erwähnt –, wenn man Phosphat gibt, setzt man einen Mechanismus in Gang, in dem sekundär der FGF23-Spiegel weiter erhöht wird und den Phosphatverlustmechanismus an der Niere weiter befördert. Alles in allem: Da ist die Umsetzung einer Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D sicherlich nicht sachgerecht. Ich kann mir nicht vorstellen, dass eine Ethikkommission das so hätte durchgehen lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Nun erhält Herr Professor Haffner, ein Kliniker, das Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): In klinischen Studien wird ein primärer Endpunkt genutzt, der möglichst repräsentativ ist und der mathematisch analysierbar und reproduzierbar ist. Das mit dem Rickets Severity Score war verblindet gewesen. Es gab noch einen anderen Score, den Global Impression Score, der sehr gut das Maß der Beindeformitäten berücksichtigt. Auch da gab es eine deutliche Besserung. Ich war in der Behandlung der Patienten immer hin- und hergerissen. Die Patienten, die compliant oder, wie man heute sagt, adhärent waren, hatten in der Regel nicht ganz so schlimme Beindeformitäten, hatten in der Regel aber ihre Nephrokalzinose. Deswegen hatten die immer die Obergrenze 50 mg pro kg Körpergewicht elementaren Phosphor oder, wenn überhaupt, vielleicht 80 mg genommen. Ich muss gestehen, die Patienten, die am Ende ein bisschen besser mit ihren Beinen waren, haben immer einen Preis dafür bezahlt, und zwar durch eine Nephrokalzinose. Wir Pädiater müssen

aufpassen. Ich sage immer: Wenn Sie mich in zehn Jahren in der Fußgängerzone sehen, werden Sie eventuell auf mich schimpfen, weil Sie langfristig Ihre Nebenwirkung haben und schon lange nicht mehr bei mir in der Betreuung sind. Es ist bei uns ein großes Problem: Können wir es tolerieren, eine Therapie durchzuführen, die zwar etwas hilft, aber Nebenwirkungen hat?

Das deutsche Register wird schon seit Jahrzehnten geführt, Herr Schnabel und ich koordinieren es. Von knapp 100 Kindern und Jugendlichen, die von Spezialisten mit der konventionellen Behandlung betreut wurden, hatten im Alter von 12 Jahren 40 Prozent eine Nephrokalzinose, und 35 Prozent haben schon Osteotomien benötigt. Das heißt, die konventionelle Therapie ist insuffizient. Wir sprechen von „konventioneller“ Therapie; sie war die einzige, die wir hatten. Insofern ist „konventionell“ ein Euphemismus. Die Therapie war insuffizient, die Adhärenz war reduziert. Die Jugendlichen haben gesagt: „Ich mache das nicht mehr mit. Ich habe Bauchschmerzen. Was wollt ihr von mir?“ Wir wussten, dass etwa bei der Hälfte der Patienten eine Nephrokalzinose entsteht. Wir wussten nicht: Was ist langfristig mit denen? Müssen sie mit 50 oder 60 Jahren dialysiert werden? Was machen wir dann überhaupt? Für die Patienten sind die Beindeformitäten und die Knochenschmerzen das Entscheidende.

Nach dem Rickets Severity Score kräht für die Patienten kein Hahn; die interessiert das nicht. Es interessiert uns Ärzte als Surrogatparameter für die Rachitis in der klinischen Studie. Die Patienten haben Beindeformitäten, Knochenschmerzen und können nicht gut laufen. Jeder von uns, der schon einmal Schmerzen gehabt hat, weiß, wie einen Schmerzen zermürben können. Ich war am Anfang der Therapie etwas skeptisch gegenübergestanden. Ich habe an den Zulassungsstudien nicht teilgenommen. Ich muss sagen: Die Kinder sind wie verändert. Sie sind ein Wirbelwind, wie man es sich normalerweise vorstellt. Man denkt: Die watscheln hier herein; das ist der normale Zustand dieses Kindes. Aber mit der neuen Therapie weiß man, was die Kinder draufhaben. Es ist eine große Freude, zu sehen, wie die Kinder endlich an ihrem Leben teilhaben können. Das ist schlecht in Zahlen zu fassen, aber das ist der klinische Eindruck. Wenn man die Eltern fragen würde, ob sie zurück zur konventionellen Therapie wollten, wüsste ich nicht, was man sich alles anhören müsste. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike noch einmal.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Eine kurze Ergänzung zur Nephrokalzinose. Das hört sich theoretisch an. Ich hatte schon auf den „Lancet“-Artikel von Gunnar Stickler hingewiesen. Das ist in den USA die Koryphäe gewesen. Er hat als Erster berichtet, dass von den 50 Kindern und Jugendlichen 3 tatsächlich dialysepflichtig wurden und teilweise schwerste hypertone Krisen gehabt haben. Wir sprechen bei der Nephrokalzinose nicht von einem sonografischen Phänomen, sondern von einer klinisch schrecklichen Tragödie für die betroffenen Menschen, die mit der Standardtherapie bisher immer riskiert wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mohnike. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich habe das richtig verstanden, dass im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution, so wie sie die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, nicht regelhaft gegeben ist? Hierzu bräuchte ich eine Bestätigung. Der pU hat Phosphat und Vitamin D ausgeschlossen. – Zurück zu den Kindern. Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehstrecke?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Zu Ihrer ersten Frage haben Herr Professor Oheim und Herr Professor Haffner mit dem Daumen nach oben gezeigt, dass Frau Bickel das also richtig verstanden hat. Somit ist das verbalisiert. – Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Es wurde nach der Therapie der Erwachsenen gefragt. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es keine Standardtherapie gibt. Das sind individuelle Therapien. Das Einzige, was wir in der konventionellen Therapie zur Verfügung haben, ist

aktives Vitamin D und Phosphat, das im Erwachsenenalter, wenn, dann eher niedrig dosiert gegeben wird. Es ist auch nicht richtig, dass man sagt: Erwachsene bekommen kein Phosphat. Wenn wir symptomatische Patienten haben, wenn wir entsprechende Laborveränderungen haben, dann ist das das Einzige, was wir vor Burosumab zur Verfügung hatten. Das ist eine individuelle Entscheidung. Die Therapie ist in aller Regel deutlich niedriger dosiert als bei den Kindern. Es gibt keine Empfehlung im Sinne von „alle Erwachsenen“. Bei Kindern im Wachstumsalter ist klar, dass man, um die Rachitis, um die Deformitäten zu vermeiden, die konventionelle Therapie konsequent durchführen sollte, mit Blick auf die möglichen Nebenwirkungen. Eine Empfehlung in dieser Klarheit, in dieser Dauer gibt es bei Erwachsenen auf gar keinen Fall. Denn da müssen wir die Toxizität viel mehr im Auge haben, und die Wirkung ist ohnehin begrenzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich kann bestätigen, dass wir keine standardisierte Therapie für die Erwachsenen haben. Das macht es für Studienzwecke im Prinzip unmöglich, eine Vergleichstherapie für alle festzulegen. Wir müssen für den Patienten die Therapie individuell zurechtschneiden. Das bedeutet aber auch, die erwachsenen Patienten brauchen durchaus eine Therapie. Die Mehrheit der Patienten, die ich kenne – ich kenne ungefähr 100 –, bedürfen einer gewissen Therapie. Die ist deutlich niedriger dosiert, bezogen auf das Körpergewicht, als das bei den Kindern der Fall ist. Trotzdem haben sie einen Therapiebedarf. Man muss sie balancieren, wie gesagt, individuell adjustiert. Man kann nicht die Aussage stehen lassen: Erwachsene brauchen in der Regel keine Therapie. Der überwiegende Teil der Patienten, die im Erwachsenenalter zu uns kommen – natürlich sind das die, die symptomatisch sind; wir wissen nicht, wie viele Leute zu Hause sind und keiner Therapie bedürfen –, bedürfen einer Therapie, auch um Komplikationen zu vermeiden, um die Looser'schen Umbauzonen, die Demineralisierungen zu vermeiden, um Schmerzen zu vermeiden, um Steifigkeit zu limitieren. Das heißt, die pauschale Aussage, Frau Bickel, die unterschwellig durchklang, Erwachsene bedürfen in der Regel keiner Therapie, können wir so sicher nicht stehen lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Nun hat sich Frau Preukschat vom IQWiG gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich möchte auf die Standardtherapie für Erwachsene in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, zu sprechen kommen. Das ist für uns ganz elementar für die Frage nach der Studienrelevanz. Unbenommen der Frage – das habe ich herausgehört –, dass es einzelne Erwachsene geben mag – wie groß diese Gruppe immer sein mag, ist für mich weiterhin offen –, für die man in der Welt vor Burosumab kein Phosphat und Vitamin D gegeben hätte, habe ich jetzt doch herausgehört, dass in der Regel, wenn die Patienten symptomatisch sind, wenn sie Skelettschmerzen hatten, man in der Welt vor Burosumab – das ist für uns die relevante Frage – diese Patienten mit niedrig dosiertem Phosphat und gegebenenfalls Vitamin D behandelt hat. Das möchte ich hier gerne zusammenfassen und in dem Zuge betonen, dass für die Patienten in der Studie 303, die wir vom pU vorgelegt bekommen haben, das Einschlusskriterium das Bestehen von Skelettschmerzen war. Das heißt, wir haben symptomatische Patienten, die unter Schmerzen leiden. Wir verstehen die Konsensuspapiere, die Leitlinien so, dass man diese Patienten in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, definitiv mit niedrig dosiertem Phosphat behandelt hätte und dass somit der Ausschluss dieser Option in der Studie nicht adäquat ist. Ich sehe auf Basis der heutigen Diskussion keine gegenteilige Meinung, dass wir hier zu dem Schluss kommen sollten, dass die Patienten in der Studie 303 adäquat behandelt worden wären. – Das zu den Erwachsenen.

Zu den Kindern möchte ich betonen: Aus meiner Sicht geht aus dem Protokoll für die Studie 301 hervor, dass man ganz bewusst das Einschlusskriterium $RSS \geq 2,0$ gewählt hat, weil man in einer Vorgängerstudie, nämlich der Studie 201, wo auch Patienten und Patientinnen mit einem niedrigeren RSS-Score eingeschlossen waren, gesehen hat, dass die Effekte bei den

schwerer betroffenen Patienten deutlicher waren. Genau aus diesem Grund hat man sich für das Einschlusskriterium RSS-Score ab 2,0 in der Studie 301 entschlossen. Es ist für uns, unbenommen der Tatsache, dass wir keine positiven Effekte haben, die wir auf diese Patienten mit dem niedrigeren RSS-Score übertragen könnten, weiterhin offen, ob die Daten, die wir aus der Studie 301 sehen, auch für Patienten mit einem RSS-Score < 2 gelten.

Zu den Effekten, die wir bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke sehen. Ergänzend dargestellt haben wir die Körpergröße. Wir müssen auf den Intervallschätzer schauen. Angesichts der Effekte, die wir dort sehen, untere Konfidenzintervallgröße bei der Gehstrecke ein paar Meter, ist für uns leider die klinische Bedeutung dieser Effekte für den Patienten letztlich unklar. Umso mehr ist zu bedauern – es wurde von den Klinikern mehrfach angesprochen, dass sich die Lebensqualität und die Schmerzsymptomatik der Patienten verbessert –, dass wir zu den Kindern keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität und auch nicht zur Schmerzsymptomatik haben. Wir müssen uns für die Nutzenbewertung auf die Daten, auf die Ergebnisse stützen, die wir sehen. Somit sind wir zu dem Urteil gekommen, zu dem wir gekommen sind. – Das wären die Anmerkungen von meiner Seite. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Ich bin zwar Pädiater, aber die Eltern kommen mit. Die sind zu 50 Prozent selber betroffen. Die haben immer Knochenschmerzen. Ich frage: „Warum haben Sie kein Phosphat oder kein Calcitriol?“ Antwort: „Das nützt sowieso nichts.“ Bei den Erwachsenen waren Phosphat und Calcitriol relativ ineffektiv. Und wir wissen, dass, langfristig gesehen, diese Therapie nicht harmlos ist. Deswegen haben viele Kliniker ihre Patienten nicht dazu überredet, das unbedingt zu nehmen, sondern sie waren in der Regel zurückhaltend.

Bezüglich der weniger ausgeprägten Rachitis und der Effektivität können wir berichten, dass bei den 111 Patienten, die in Deutschland eingeschlossen sind, 93 Burosumab bekommen haben. Bei diesen 93 Patienten haben wir als Surrogatparameter – das ist das, was wir in der Klinik nehmen und longitudinal gut verfolgen können – die alkalische Phosphatase als Standard Deviation Score, Set Score, berücksichtigt. Die war im Schnitt bei 2,7. Die war bei allen Patienten erhöht. Sie hat sich bei allen Patienten deutlich reduziert. In diesem Spektrum waren Patienten, die knapp zwei Standardabweichungen hatten, andere Patienten hatten fünf Standardabweichungen. Ob das moderat erhöht war oder sky high, wie der Schwabe sagt, das war egal, das hat sich alles in Richtung Normalität bewegt. Wir sehen ein großes Spektrum – viele haben wir in die Observationsstudie nicht hineinbekommen –, alle Patienten hatten eine Vorbehandlung, und unabhängig davon, wie schwer die Rachitis war, hat sich das bei allen schön normalisiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich muss in vollem Umfang bestätigen, etwas Herr Haffner sagt. Was mir ganz wichtig ist: Ich habe Jugendliche ins Erwachsenenalter geführt, 15 oder 20 Erwachsene, wo ich praktisch immer den Rat gegeben habe, niedrig dosiert Phosphat und Calcitriol weiterzugeben. Genau so wie Herr Haffner sagt: Die Patienten haben aus der Erfahrung, dass sie das intestinal nicht vertragen, und die Nephrokalzinose fürchten, nicht weitergeführt. Aber über die Jahre nahmen alle chronisch Schmerzmittel. Es ist überhaupt keine Frage, dass die unterlassene Therapie immer eine Abwägung war: Angst vor Nephrokalzinose und auf der anderen Seite die Schmerzen. Six Minutes Walking Test ist sehr variabel. In meinen Augen ist die Schmerzdokumentation ein ganz wichtiges Kriterium, dass diese jungen Erwachsenen auf jeden Fall eine Therapie brauchen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich will ein bisschen zuspitzen, was meine Vorredner schon gesagt haben, in Bezug auf das, was Frau Preukschat angesprochen hat, zur Standardtherapie oder zur besten Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie, dass alle ab einem bestimmten Schmerzscore im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution hätten bekommen sollen. Man

wird es sicher bei all diesen Patienten erwägen, aber es ist am Ende des Tages die Wahl zwischen Pest und Cholera. Das heißt, selbst diese Patienten würden aufgrund der Nebenwirkungen nicht in jedem Fall eine Phosphattherapie, eine Substitutionstherapie akzeptieren oder tolerieren, trotz der Schmerzen. Das heißt, man bekommt das nicht standardisiert, man kann das nicht pauschalisieren, weder in die eine noch in die andere Richtung. Das ist ganz wichtig zu verstehen. In der Vor-Burosumab-Ära war das nicht möglich. Man musste mit jedem Patienten individuell auf der Grundlage seiner Gesamtsymptomatik und seiner Vorerfahrung das ausdiskutieren und ausmachen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Dazu ergänzend. In einer idealen Welt hätten wir die Daten zur Vergleichsgruppe. Es wird nicht so sein, dass Sie 100 Erwachsene haben, die pro Tag zwei Phosphatdosen und 0,5 Rocaltrol bekommen. Vielmehr haben Sie Patienten, die überhaupt kein Phosphat vertragen, weil sie davon Durchfall bekommen. Sie haben Patienten, die keine Tabletten mehr nehmen können, weil sie die ganze Jugend hindurch mehrfach täglich Tabletten schlucken mussten. Die haben eine Aversion gegen das Einnehmen von Tabletten, dass das nicht geht. Die Schmerzen stehen im Vordergrund. Wenn Sie mit einer konventionellen Therapie anfangen, dauert es drei bis sechs Monate. Das halten die Patienten in der Regel nicht durch. Wenn Sie eine Vergleichstherapie wollen, hätten Sie trotzdem Kraut und Rüben. Sie hätten welche, die ausschließlich Vitamin D bekommen, die nur aktives Vitamin D bekommen, die eine niedrige Dosis Phosphat bekommen, die eine mittlere oder eine hohe Dosis Phosphat bekommen. Sie hätten große Schwierigkeiten, eine halbwegs kohärente Gruppe zusammenzubekommen. Dann ist die Vergleichbarkeit wieder schlecht. Dazu kommen die schon mehrfach angesprochenen Nebenwirkungen. Jetzt zu sagen: „Du musst da durch, klar, wir beobachten die Niere, wir schauen, ob du eine Nephrokalzinose bekommst, weil das wichtig ist, damit wir eine Vergleichsgruppe haben“, kann man nicht machen. Ich glaube, man kann Schwierigkeiten haben, den Zusatznutzen konkret in Zahlen auszudrücken. Es gibt einen Unterschied zwischen einem schwer zu fassenden, nicht beurteilbaren Zusatznutzen oder keinem Zusatznutzen. Für uns in der Klinik sehen wir sowohl bezüglich Applikation als auch Therapietreue oder dem klinischen Bild mit Burosumab einen erheblichen Zusatznutzen. Die Quantifizierbarkeit ist wahrscheinlich schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Vielen Dank. – Es ist natürlich schwierig, im Kindes- und Jugendalter objektivierbare Veränderungen in Bezug auf Lebensqualität, Sechs-Minuten-Gehtest zu machen. Wer selber Kinder hat, weiß, was kommt, wenn er sagt: „Wir gehen in den Zoo“, nämlich: „Nein, das möchte ich nicht.“ Wenn man versucht, den Sechs-Minuten-Gehtest standardisiert zu machen, und man das in einer erfahrenen Unit macht, kann er hilfreich sein. Aber er hängt stark davon ab, wie die Stimmung des Patienten an diesem Tag ist. Dann muss man schauen, wie aussagekräftig das ist. Die Verwendung von Lebensqualitätsscores im Kindes- und Jugendalter ist auch schwierig. Deswegen würde ich sehr bitten, dass man objektivierbare Parameter nimmt, die nicht von anderen Einflussfaktoren abhängig sind, wie man sich gerade fühlt. Man schaut: Was macht die Knochengesundheit, die wir unter Burosumab sehen? Man schaut sich an, welches die Parameter sind, die man dafür nutzt. Das ist zum einen die alkalische Phosphatase, ein Maß für die Osteoblastenaktivität. Wenn die vorher deutlich erhöht war, weil das Missverhältnis aus Kalzium und Phosphat vorhanden war, und die sich unter einer Burosumab-Therapie anhaltend normalisiert, ist das ein ganz wichtiges Kriterium für das Erreichen einer normalen Mineralisation. Diese normale Mineralisation führt längerfristig zu einer Veränderung am Skelettsystem, nachweisbar an dem RSS-Score, der zeigt: Mein Knochen ist nach ein, anderthalb Jahren suffizienter Therapie so mineralisiert wie der von einem Gesunden. Das sind die wesentlichen Dinge, die wir objektivierbar in den Studien anhaltend sehen, die einen großen Nutzen für die Kinder darstellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt erhält Herr Dr. Döb das Wort.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Vielen Dank, an Sie, Frau Preukschat, für Ihre Ausführungen. Ich glaube, das macht deutlich, wie wichtig die Anhörung hier ist, die gerade vor diesem Gremium stattfindet. – Ich möchte an Frau Katzenmaier von unserem Team weiterleiten, die einige Anmerkungen hat, unter anderem zu dem Thema RSS < 2 bei den Kindern.

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Ich möchte gerne auf die Punkte zu sprechen kommen, die eben vom IQWiG angemerkt wurden bezüglich des RSS $\geq 2,0$ und dem Grund für das Einschlusskriterium. Es war methodisch bedingt, dass eine Chance besteht, den primären Endpunkt zu erreichen. Wir haben Langzeitstudien. Die Studie geht über 140 Wochen. Da muss gewährleistet sein, dass man den Effekt auf die Rachitis messen kann. Wir haben mit der Studie 301 eine RCT, das heißt die höchste Evidenzstufe. Wie Herr Maessen vorhin schon erwähnt hat, erreicht ein Großteil dieser Kinder bereits nach 40 Wochen einen RSS < 2,0. Trotzdem sieht man kontinuierlich eine klinische Verbesserung des Gesundheitszustandes. Wir haben auch Subgruppenanalysen vorgelegt für den RSS < 2,5 und den RSS $\geq 2,5$. Analog dazu zeigt sich auch hier bei keinem der Endpunkte eine Effektmodifikation. Dementsprechend hat im Zulassungsverfahren – jetzt läuft gerade die Überführung in die volle Zulassung – auch die EMA keine Daten für diese Patientenpopulation spezifisch gefordert.

Dann würde ich gerne noch auf die letzten beiden Nutzenbewertungsverfahren hinweisen, die Nutzenbewertung aus dem Jahr 2018 mit der 201-Studie als Grundlage und der von 2020, wo exakt die gleichen Daten schon einmal bewertet wurden. Da wurden vom G-BA für diese Patientenpopulation keine Daten gefordert.

Zum Six Minutes Walking Test. Da wurde die untere Grenze des Konfidenzintervalls angesprochen. Ich denke, man muss sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls anschauen, weil es sonst ein sehr einseitiges Bild gibt. Die obere Grenze liegt bei 83 m. Wir sehen bereits innerhalb der 64 Wochen, dass die Kinder deutlich besser laufen können. Wir sehen eine statistisch signifikante Steigerung der Gehfähigkeit. Man muss daran erinnern, dass diese Kinder an erheblichen Ganganomalien leiden, die zu einer Stigmatisierung der Patienten führen. Genau diese Daten wurden schon 2020 nutzenbewertet. Hier wurde uns ein Vorteil für die motorische Funktion attestiert und auch so im Beschluss festgehalten. An den Daten hat sich seitdem nichts geändert. Wir haben heute exakt die gleichen Daten, über die wir diskutieren. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Ist die Burosumab-Therapie eine lebenslange Therapie, die im Kindesalter begonnen und im Erwachsenenalter unbegrenzt fortgesetzt wird? Oder nach welchen Kriterien wird die Therapie abgesetzt? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet diese Frage? – Bitte schön, Herr Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Diese Frage kann man einfach beantworten. Da die Erkrankung lebenslang bestehen bleibt – es ist eine genetische seltene Knochenstoffwechselerkrankung –, ist zumindest die Therapienotwendigkeit über den gesamten Lebenszeitraum vorhanden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Helfert von der Patientenvertretung.

Frau Helfert: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie sehen Sie die Heilungschancen hinsichtlich der Therapieoption, die wir jetzt hier diskutieren, wenn wir Patienten mit Pseudofrakturen oder orthopädischen Operationen, Gelenkersatz, Umstellungsosteotomien etc. haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Hier sehen wir gerade, dass das mit Burosumab sehr gut funktioniert. Ein Teilproblem dieses Skelettphänotyps, die Mineralisationsstörung, Pseudofrakturen, Insuffizienzfrakturen, sind die ausgeprägten Mineralisationsstörungen, die Osteomalazie im Erwachsenenalter. Die können wir mit dem Burosumab tatsächlich gut adressieren. Wir sehen, dass diese Insuffizienzfrakturen mit dem Burosumab regelmäßig ausheilen. Wir sehen tatsächlich – es gibt auch histologische Studien dazu; das wissen alle hier –, dass das gut funktioniert. Man muss natürlich dazusagen, dass das immer nur eine Teilkomponente ist. Das heißt, Dinge wie Gelenkbeweglichkeit, Steifheit oder Schmerzen lassen sich weniger gut adressieren, aber gerade die Skelettprobleme lassen sich sehr gut adressieren. Sie sind zu einem guten Teil für die Beschwerden verantwortlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich kann im Prinzip bestätigen, was Professor Oheim gesagt hat. Das versetzt uns in die Möglichkeit, einem Patienten Operationen, die man früher gemacht hätte, zu ersparen, weil die Frakturen durch den natürlichen Stoffwechsel heilen. Gleichzeitig haben wir die Chance, Operationen, die früher undenkbar gewesen wären, mit denen wir die Lebensqualität der Patienten verbessern, nun mit einer guten Erfolgsaussicht anzugehen. Hier eröffnet sich ein großes Potenzial, der Umstand, dass wir die Mineralisierungsstörung auch bei den Erwachsenen überwinden können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Wir haben jetzt erstmals die Möglichkeit, dass wir Patienten mit Phosphatdiabetes sehen, die gerade Beine haben, was ich 30 Jahre lang nie gesehen habe. Das ist wunderbar. Die Beindeformitäten, die bei Patienten bestehen, die eine Vortherapie haben, verbessern sich deutlich. Kinder, die primär behandelt werden, die [akustisch nicht zu verstehen] ...-Verbindungen, die bereits im ersten Jahr entstehen können, verbessern sich deutlich, und die Knochenschmerzen gehen weg.

Hier reden nur die Ärzte, aber am Ende geht es um die Patienten. Ich wollte Frau Kirchhoff auffordern, ihre Einschätzung von Patientenseite her zu geben. Sie überblicken viele Eltern und Patienten selbst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Haffner, wenn sich Frau Kirchhoff meldet, erhält sie selbstverständlich das Wort. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir nach meinem Empfinden eine ziemliche Abrundung der Anhörung haben. Wir haben so ziemlich alle Aspekte, die im schriftlichen Bereich und in den Stellungnahmen gekommen sind, angesprochen. Patientenvertreter sind immer im Gremium und sollten stets gehört werden. Frau Kirchhoff, wenn Sie etwas dazu sagen wollen, dann sollen Sie es auch tun. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Kirchhoff: Was wir sowohl aus den Stellungnahmen als auch aus dem, was hier gesagt wurde, heraushören, ist das, was wir in der Realität sehen, im Kontakt mit Betroffenen. Die Patienten sprechen von mehr Lebensqualität, von Mobilitätsverbesserung. Damit verbunden sind mehr Unabhängigkeit, mehr Selbstständigkeit und eine höhere Teilhabe. Das sehen wir sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den betroffenen Kindern. Das ist im Wesentlichen das, was wir aus unserer Erfahrung und unserem Kontakt mit Betroffenen sehen. – Frau Helfert, hast du noch etwas zu ergänzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein, jetzt ergänzen wir bitte nicht mehr. Sie haben die Gelegenheit gehabt. Wir haben jetzt Viertel nach eins. Normalerweise dauern diese Anhörungen eine Stunde. Wir haben schon deutlich überzogen. Ich möchte Herrn Döb jetzt die Gelegenheit zur abschließenden Stellungnahme aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers geben. Es ist viel diskutiert worden, und es sind zahlreiche Aspekte angesprochen worden, die in den schriftlichen Stellungnahmen der Kliniker, aber auch von

Ihnen, vom pU, gebracht worden sind. Deshalb, Herr Dr. Döb, haben Sie nun die Gelegenheit, alles zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn, für die Möglichkeit der Zusammenfassung. – Ich versuche mich so schnell wie möglich durchzuhangeln. Wir hatten Gelegenheit, wie Sie schon gesagt haben, gemeinsam die angesprochenen Punkte aus den Stellungnahmen zu diskutieren, darüber hinausgehende Fragen zu beantworten. Der Rickets Severity Score insbesondere bei den Kindern kam zur Sprache. Auch die Behandlung der adulten Patienten in der Erwachsenenindikation war ein sehr großes Thema, insbesondere die Phosphattherapie. Das ist von den Experten aus der Klinik sehr gut dargestellt worden, auch was die Nebenwirkungen der Phosphattherapie angeht. Zum Schluss hatten wir die Frage: Wie sieht es mit den tatsächlichen Heilungschancen für die Betroffenen aus? Hier hatten wir einen schönen Querschnitt aus der klinischen Expertise gehabt. Vielen Dank auch an Frau Kirchhoff für ihre Zusammenfassung.

Wir haben sehr viel über die Details unserer pivotalen Studien gesprochen, insbesondere über die 301-Daten, die 64-Wochen-Daten, und darüber hinaus über die 140-Wochen-Daten, wo wir Erfahrungen mit Burosumab aus klinischen Studien haben. Wir haben über die Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie 301 insbesondere bei Kindern gesprochen, den Six Minutes Walking Test, Körpergröße, z-Score. Dazu haben wir viel Expertise gehört. Wir haben die Fragen der bisherigen Versorgung mit Burosumab in Deutschland, dessen Wirksamkeit, Sicherheit und auch beträchtlichen Zusatznutzen in der klinischen Praxis sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch wie bei Erwachsenen erörtert. Die aus unserer Sicht unzureichende Weiterführung einer Therapie mit Phosphat bei Nichterreichen von Therapiezielen und das damit verbundene Sicherheitsrisiko war immer der Punkt, der mit teilweise schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Nephrokalzinosen oder Hyperparathyreoidismus zusammenhängt. Wir haben auch über die Anerkennung der Phase-III-Studie 303 in der Bewertung der Erwachsenenindikation mit Best Supportive Care als einzige angemessene Vergleichstherapie diskutiert.

Insgesamt sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Betroffenen mit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenkrankung und auch bei Erwachsenen. Durch die verfügbaren Daten unserer aktiv kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien sehen wir insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte RSS, Serumphosphatlevel – darüber haben wir heute nicht ausführlich diskutiert –, Lebensqualität und auch Nebenwirkungen, wie schon angesprochen, im Rahmen der verwendeten Messinstrumente. Sie sind bestätigt. Wir hoffen, dass der G-BA hier zu gleichen konsistenten Schlüssen wie in der Vergangenheit kommt.

Zusammenfassend sehen wir den Wert unseres Produktes wie folgt. Crysvida ist ein wirksames Produkt in einem Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfülltem Bedarf, das eine gute Sicherheit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als 160 Wochen bei Kindern und 96 Wochen bei Erwachsenen gezeigt hat. Vier Jahre weltweite Versorgungswirklichkeit zeigen in der Tat keine Therapieabbrüche, was die gewonnenen Erkenntnisse aus den Phase-III-Studien eindrucksvoll bestätigt. Dies führt aktuell dazu, dass Burosumab in die S1-Leitlinie der DGKED als Erstlinientherapie aufgenommen wird und seitens der EMA die Erfüllung aller Bedingungen des Conditional Approval anerkannt wird. Die vollständige Zulassung durch das PRAC wird empfohlen. Ich habe es bereits am Anfang gesagt: Wir als Zulassungsinhaber haben das bereits beantragt.

Crysvida ist die einzige zielgerichtete, kausale Behandlung der XLH, die eine wesentliche Heilung von Rachitis, von Frakturen und Pseudofrakturen induzieren kann. Crysvida ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel normalisiert und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit zur Behandlung der XLH erzielt. Das ist in allen bisherigen Studien zu erkennen und aus der klinischen Wirklichkeit bestätigt worden. Die Evidenzlage wird weiter

verbessert. Wir arbeiten insbesondere an den Registerstudien, die von Herrn Haffner erwähnt wurden. Wir haben eine Studie unterstützt, die die deutsche Versorgungsrealität abbildet, nämlich die BurGER-Studie, die in der Stellungnahme von uns mit eingereicht wurde. Crysvida verbessert wesentlich die Lebensqualität durch die erhöhte Funktionsfähigkeit, bessere Compliance, reduzierte Schmerzen. Das gilt für beide Indikationen, sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen. Die Heilung der Rachitis und auch die Heilung von Pseudofrakturen und Frakturen ist möglich – ich habe das bereits erwähnt – und durch Burosumab mehrfach gezeigt. Ganz aktuell gibt es einen entsprechenden Fallbericht, der dieses Thema aufgreift.

Burosumab ist gut verträglich. Wir vermeiden häufig auftretende Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten, also der Phosphattherapie, wie Nephrokalziosen, ektopische Mineralisierung oder auch den Hyperparathyreoidismus, der als wesentlicher Punkt zu nennen ist. Crysvida ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet Ärzten die Flexibilität bei der Dosierung, um letztendlich das volle Wirkpotenzial auszuschöpfen. Durch all diese evidenzbasierten nachgewiesenen Vorteile ermöglicht die Behandlung mit Crysvida den Betroffenen wieder die soziale Teilhabe und eine Rückkehr zu einem normalen Leben. Wir haben das eben noch einmal gehört.

All das zusammengenommen ergibt für die Betroffenen zum ersten Mal eine wirklich kausale und wirksame Therapieoption und auch die Chance, die Symptomatiken der Erkrankung XLH mit all ihren heute diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. Unsere Verpflichtung, den Betroffenen ein Stück normales Leben zu ermöglichen, ist das Leitmotiv für unser Engagement in der Zukunft, damit wir – das möchte ich als Schlusswort aufgreifen – noch mehr Wirbelwinde im positiven Sinne in der Zukunft sehen, wie Herr Haffner das dargestellt hat. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für diese Zusammenfassung. – Ich möchte mich bei allen Teilnehmern für ihre Beiträge ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, die einen großen Teil der Anhörung gestaltet haben. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in die weitere Arbeit und die Bewertung einfließt. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag.

Die Anhörung ist hiermit beendet.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 Burosumab

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Burosumab [X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Behandlung X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie: <i>siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für: - 38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. <i>Burosumab (Beschluss vom 04.10.2018)</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab M05BX05 Crysvita®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.
Natrium-glycerophosphat-Ampulle B05XA14 Fresenius	Zur Phosphatsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, schwere Hypophosphatämien. (Stand FI: August 2015)
Natriumphosphat Braun B05XA09	Ersatz von Phosphat bei Mangelerscheinungen (Stand FI: Mai 2015)
Calciumchlorid-Dihydrat/ Magnesiumchlorid-Hexahydrat B05ZB Phoxilium®	Phoxilium® ist für die Anwendung bei Patienten mit normwertigen Kalium- und Phosphat-Konzentrationen im Blut oder bei Hypophosphatämie bestimmt. (Stand FI: September 2017)
Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat G04BC Reducto®-spezial	– Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens – Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. (Stand FI: Februar 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Februar 2020

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 (Burosumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	11
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkaline Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTH	Parathyroid Hormone
rhGH	recombinant human growth hormone
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XLH	X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (X- linked hypophosphataemia)

1 Indikation

Zur Behandlung von XLH bei Kindern ab 1 Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hypophosphatämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 128 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab

Anwendungsgebiet

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

nicht quantifizierbar

G-BA, 2018 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018

Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind:

38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Haffner D et al., 2019 [3].

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop recommendations for the diagnosis and management of patients with XLH.

Endorsed by the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the European Society of Endocrinology (ESE), the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo- ERN), the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), the International Osteoporosis Foundation (IOF) Skeletal Rare Diseases Working Group, the European Calcified Tissue Society (ECTS), the European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, the European Society of Craniofacial Surgery, the European Society for Paediatric Neurosurgery and the European Federation of Periodontology (EFP)

Methodik

We followed the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines

- Repräsentatives internationales Gremium mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Finanzierung durch European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)).
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz; jedoch keine systematische Auswahl beschrieben.
- Formale Konsensusprozesse (5-Punkte Skala; Delphi Methode; 70% Konsens erforderlich); kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist jedoch lediglich in den Textpassagen dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität ist beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed database was searched until 26 June 2018

Keine Verknüpfung der Literatur mit den Empfehlungen, allerdings Literatur verknüpft mit Textpassagen.

LoE/GoR

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation Strong recommendation	

Fig. 1 | **Determining levels of evidence and strength of recommendations (American Academy of Pediatrics grading matrix)**. Reproduced with permission from REF.³⁰: *Pediatrics* 140, e20171904 Copyright © 2017 by the AAP.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Es wurde nur 1 Datenbank durchsucht
- Systematische Auswahl der Evidenz nicht beschrieben und keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturstellen
- Kein externes Begutachtungsverfahren

Recommendations for treatment in children

We recommend treating children with overt X- linked hypophosphataemia (XLH) phenotype with a combination of oral phosphorus (phosphate salts) and active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) as soon as diagnosis is established (grade B, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of 20–60 mg/kg body weight daily (0.7–2.0 mmol/kg daily) of elemental phosphorus in infants and preschool children, which should be adjusted according to the improvement of rickets, growth, alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) levels (grade C, moderate recommendation)

We recommend phosphate supplements should be taken as frequently as possible, for example, 4–6 times daily in young patients with high ALP levels. The frequency can be lowered to 3–4 times daily when ALP has normalized (grade B, moderate recommendation)

We recommend a progressive increase in the dose of phosphate supplements in cases of insufficient clinical response but avoidance of doses >80 mg/kg daily (based on elemental phosphorus) to prevent gastrointestinal discomfort and hyperparathyroidism. If these adverse effects are present, treatment should be adjusted by decreasing the dose and/or increasing the frequency (grade C, moderate recommendation)

We recommend the use of low doses in patients with mild phenotypes, for instance, infants diagnosed by family screening (grade C, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of calcitriol of 20–30 ng/kg body weight daily or alfacalcidol of 30–50 ng/kg body weight daily. Alternatively, treatment can be started empirically at 0.5 µg daily of calcitriol or 1 µg of alfacalcidol in patients >12 months old and adjusted on the basis of clinical and biochemical responses (grade C, moderate recommendation)

With respect to secondary hyperparathyroidism, we recommend the following:

- Patients on conventional treatment with elevated PTH levels should be managed by increasing the dose of active vitamin D and/or decreasing the dose of oral phosphate supplements (grade C, moderate recommendation)
- Treatment with calcimimetics might be considered in patients with persistent secondary hyperparathyroidism despite the above- mentioned measures (grade D, weak recommendation). Cinacalcet should be used with caution in XLH, as it has been associated with severe adverse effects, namely, hypocalcaemia and increased QT interval (grade X, strong recommendation)
- Parathyroidectomy should be considered in case of tertiary hyperparathyroidism (persistent hypercalcaemic hyperparathyroidism) despite optimized active vitamin D and cinacalcet therapy (grade C, moderate recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency (grade C, weak recommendation)

We do not recommend routine calcium supplementation in children with XLH, but a dietary evaluation of daily calcium intake should be performed (grade D, weak recommendation)

We recommend that treatment plans should be discussed in a multidisciplinary team setting before surgery; we also suggest that active vitamin D supplementation should be decreased or stopped if patients are immobilized for a long period; therapy should be restarted as soon as the patient resumes walking (grade D, weak recommendation)

Recommendations for growth hormone

We do not recommend routine treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) for patients with X- linked hypophosphataemia (XLH) (grade C, weak recommendation)

Children with short stature might be considered for rhGH therapy, provided that levels of alkaline phosphatase and parathyroid hormone are well controlled (grade C, weak recommendation)

Recommendations for conventional treatment in adults

We recommend treatment in symptomatic adults with X- linked hypophosphataemia (XLH) by active vitamin D together with oral phosphorus (phosphate salts) to reduce osteomalacia and its consequences and to improve oral health (grade B, moderate recommendation)

We do not recommend routine treatment of asymptomatic adults with XLH (grade C, moderate recommendation)

We recommend using substantially lower doses of active vitamin D and oral phosphate than are used in children (grade C, moderate recommendation). We recommend a dose range of 750–1,600 mg daily (based on elemental phosphorus) for phosphate and of 0.50–0.75 and 0.75–1.5 µg daily for calcitriol and alfacalcidol, respectively (grade C, weak recommendation)

We recommend reducing doses of active vitamin D in patients in whom long- term immobilization is anticipated, to prevent hypercalciuria and hypercalcaemia (grade D, weak recommendation)

We recommend stopping phosphate supplements in patients with markedly increased parathyroid hormone levels (grade C, moderate recommendation)

We suggest that active vitamin D might be given without phosphate supplements to adult patients with secondary hyperparathyroidism if careful follow- up is provided (grade D, weak recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency; we also suggest ensuring normal calcium intake (grade C, weak recommendation)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020)
am 07.01.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypophosphatemia] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Rickets] explode all trees
3	(hypophosphatemi* OR hypophosphataemi*):ti,ab,kw
4	(rickets):ti,ab,kw
5	(xlh OR xlhr):ti,ab,kw
6	(phosphate NEXT diabetes):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-359/2018-10-04_Geltende-Fassung_Burosumab_D-349.pdf.
3. **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455.