

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

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

Tragende Gründe und Beschluss	3
Rechtsgrundlage	3
Eckpunkte der Entscheidung	3
Bürokratiekostenermittlung	13
Verfahrensablauf	13
Beschluss	15
Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
Bewertungsverfahren	24
Bewertungsgrundlagen	24
Bewertungsentscheidung	24
Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
Nutzenbewertung	24
Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
Ablauf der mündlichen Anhörung	30
Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH	32
Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH	52
Stellungnahme Professor Oheim	59
	Rechtsgrundlage

5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V	69
5.5	Stellungnahme der DGHO	75
5.6	Stellungnahme Dr. Seefried	90
D.	Anlagen	100
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	100
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	111

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 die 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 Wirkstoff Burosumab (Crysvita) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. Juli 2022 hat Crysvita die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. August 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Burosumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, ≥ 1 Jahr) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 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 Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Burosumab 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 (Crysvita) gemäß Fachinformation

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

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

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

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 nichtmedikamentöse 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 vorliegenden Indikation um eine hypophosphatämische Osteomalazie 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 vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. 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.
 - Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden.

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.

In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können" eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) 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.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UXO23T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt.

In die einarmige Studie UX023T-CL201 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit TIO sowie Patientinnen und Patienten mit Epidermales-Nävus-Syndrom (ENS)-assoziierter Osteomalazie eingeschlossen. Von den insgesamt 17 in die Studie eingeschlossen Patientinnen und Patienten wiesen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers 14 Patientinnen und Patienten eine TIO auf. Die Studie UX023T-CL201 umfasste eine

Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 252 Wochen.

In die einarmige Studie KRN23-002 wurden insgesamt 14 erwachsene Patientinnen und Patienten mit TIO eingeschlossen. Die Studie KRN23-002 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 96 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 mussten eine bestehende Phosphatsubstitution bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga spätestens 2 Wochen vor dem Screening absetzen.

In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 erhielten die Patientinnen und Patienten Burosumab alle 4 Wochen subkutan. Im Studienverlauf konnte die Burosumab-Dosis, ausgehend von 0,3 mg/kg Burosumab zu Woche 0, schrittweise erhöht bzw. reduziert werden, um einen Nüchtern-Serumphosphat-Zielwert der Patientinnen und Patienten im Bereich von 2,5 bis 4,0 mg/dL zu erreichen.

Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

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 Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheiten behaftet. Da das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte beinhaltet, lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage treffen, ob bei den angegebenen Patientenzahlen eine Über- oder Unterschätzung vorliegt.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Januar 2023):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

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.

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) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung" zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten werden das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), 4 Jahren (18,5 kg), 12 Jahren (47,1 kg), 13 Jahren (52,4 kg) und 17 Jahren (67 kg) sowie das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg) zugrunde gelegt.

Die Untergrenze der Dosisspanne von Burosumab mit 4,64 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 0,4 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg). Die Obergrenze von 154 mg ergibt sich aus der empfohlenen Höchstdosis von 2,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren (77 kg). Die in der FI genannte maximale Höchstgrenze von 180 mg wird unter Berücksichtigung des Durchschnittsgewichts von 77 kg nicht erreicht und bleibt daher bei der Kostendarstellung unberücksichtigt. Die berechneten Dosierungen sind gemäß Fachinformation auf die näheren 10 mg ab- oder aufzurunden.

Bei den Dosis-Spannen der Phosphatsubstitution- und Vitamin-D Substitution werden die untere Dosierungsempfehlungen für die jüngste Altersgruppe und die höchste Dosierungsempfehlungen für die älteste Altersgruppe dargestellt.

Gemäß Fachinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden. Aus diesem Grund werden die Kosten für eine Calcitriol-Behandlung nur für Erwachsene abgebildet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	
Zu bewertendes Arzneim	nittel				
Burosumab	Kinder und Jugendl	iche			
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1	
	Erwachsene				
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage oder 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitution un	Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, täglich zu den Mahlzeiten	365	1	365	
aktives Vitamin D					
Calcitriol	Erwachsene ²	Ērwachsene ²			

 $^{^2}$ Gemäß Fachinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	kontinuierlich, alle 1 - 2 Tage	182,5 - 365	1	182,5 - 365
Oder				
Alfacalcidol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

<u>Verbrauch:</u>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arz	neimittel					
Burosumab	Kinder im Alte	r von 1 Jahr b	ois 12 Jahren			
	0,4 mg / kg KG = 4,64 mg	10 mg -	1 x 10 mg	26,1	26,1 x 10 mg -	
	90 mg	90 mg	3 x 30 mg		78,3 x 30 mg	
	Jugendliche im	Alter von 13	3 Jahren bis 17 Jahr	en		
	0,3 mg / kg KG = 15,72 mg -	20 mg -	1 x 20 mg	26,1	26,1 x 20 mg -	
	2 mg / kg KG = 134 mg	130 mg	4 x 30 mg + 1 x 10 mg		104,4 x 30 mg + 26,1 x 10 mg	
	Erwachsene		l	l	1	
	0,3 mg / kg KG = 23,1 mg	20 mg -	1 x 20 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 20 mg -26,1 x 20 mg -	
	2 mg / kg KG = 154 mg	150 mg	5 x 30 mg		65,0 x 30 mg - 130,5 x 30 mg	
Zweckmäßige Vergle	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitutio	n und aktives Vit	amin D (Calc	itriol oder Alfacalci	dol) in Kombin	ation	
Phosphat	1-Jährige					
	50 mg / kg = 580 mg	580 mg	1 x 612,2 mg	365	365 x 612,2 mg	
	17-Jährige					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke	
	50 mg / kg = 3 350 mg	3 350 mg	5 x 612,2 mg	365	1 825 x 612,2 mg	
	Erwachsene					
	3 061 mg -	3 061 mg	5 x 612,2 mg -	365	1 825 x 612,2 mg -	
	4 897,6 mg	4 897,6 mg	8 x 612,2 mg	365	2 920 x 612,2 mg	
aktives Vitamin D	aktives Vitamin D					
Calcitriol	Erwachsene ²					
	0,25 μg -	0,25 μg -	1 x 0,25 μg -	182,5 - 365	182,5 x 0,25 μg -	
	1 μg	1 μg	2 x 0,5 μg		730 x 0,5 μg	
Oder						
Alfacalcidol	Kinder unter 2	0 kg Körperg	ewicht (2- bis 4-Jäh	rige)		
	0,05 μg / kg = 0,58 μg -	0,58 μg -	1 x 0,5 μg	365	365 x 0,5 μg -	
	0,05 μg / kg = 0,925 μg	0,93 μg	1 x 1 μg	365	365 x 1 μg	
	Erwachsene und Kinder über 20 kg Körpergewicht (ab 5 Jahren)			en)		
	1 μg - 3 μg	1 μg - 3 μg	1 x 1 μg - 3 x 1 μg	365	365 x 1 μg - 1095 x 1 μg	

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Burosumab 10 mg	1 ILO	2 842,90 €	2,00€	277,31€	2 563,59 €
Burosumab 20 mg	1 ILO	5 675,36 €	2,00€	554,62 €	5 118,74 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	8 507,83 €	2,00€	831,92 €	7 673,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat 602 mg	100 UTA	23,98 €	1,20€	1,47 €	21,31 €
Calcitriol 0,25 μg ³	100 WKA	45,18 €	2,00€	2,68€	40,50€
Calcitriol 0,5 μg ³	100 WKA	77,66 €	2,00€	5,25€	70,41 €
Alfacalcidol 0,5 μg ³	100 WKA	57,72 €	2,00€	3,67€	52,05 €
Alfacalcidol 1 μg ³	100 WKA	96,81 €	2,00€	6,76€	88,05 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten

³ Festbetrag

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 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Burosumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. August 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 17. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 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 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

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 (neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, ≥ 1 Jahr)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Burosumab gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Burosumab

Beschluss vom: 16. Februar 2023 In Kraft getreten am: 16. Februar 2023

BAnz AT 11.04.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juli 2022):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
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:		
A	.61	

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

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

个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

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

 \varnothing : 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

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

ca. 60 -140 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: 19. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Burosumab	66 909,70 € - 1 001 445,26 €		

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D ((Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination
Phosphat Kinder und Jugendliche	77,78 € - 388,91 €
Erwachsene	388,91 € - 622,25 €
aktives Vitamin D	
Calcitriol ⁴	73,91 € - 513,99 €
oder	
Alfacalcidol Kinder bis 4 Jahren	189,98 € - 321,38 €
Kinder ab 5 Jahren und Erwachsene	321,38 € - 964,15 €
	Summe
Phosphat + Calcitriol Kinder und Jugendliche Erwachsene	Nicht bezifferbar 462,82 € - 1 136,25 €
Phosphat + Alfacalcidol	267,76 € - 943,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

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	100€	1	13,0 – 26,1	1 300 € - 2 610 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Burosumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Burosumab zur

⁴ Gemäß Fachinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden. Aus diesem Grund werden die Kosten für eine Calcitriol-Behandlung nur für Erwachsene abgebildet.

Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

 Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 11. April 2023 BAnz AT 11.04.2023 B2 Seite 1 von 3

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

(neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, ≥ 1 Jahr)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

Ι.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Burosumab gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Burosumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juli 2022):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

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.



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 11. April 2023 BAnz AT 11.04.2023 B2 Seite 2 von 3

Erläuterungen:

- 1: 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
- \varnothing : 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 Patienten-

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

- ca. 60 bis 140 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: 19. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	<u></u>
Burosumab	66 909,70 € - 1 001 445,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Ca	alcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination
Phosphat	
Kinder und Jugendliche	77,78 € - 388,91 €
Erwachsene	388,91 € - 622,25 €
aktives Vitamin D	
Calcitriol*	73,91 € - 513,99 €
oder	
Alfacalcidol	
Kinder bis 4 Jahren	189,98 € - 321,38 €
Kinder ab 5 Jahren und Erwachsene	321,38 € - 964,15 €
	Summe
Phosphat + Calcitriol	
Kinder und Jugendliche	Nicht bezifferbar
Erwachsene	462,82 € - 1 136,25 €
Phosphat + Alfacalcidol	267,76 € - 943,63 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Ba	hatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Gemäß Fa-cinformation zu Calcitriol, Stand August 2020, kann aufgrund der begrenzten Datenlage keine Dosierempfehlung für Kinder und Jugendliche gegeben werden. Aus diesem Grund werden die Kosten für eine Calcitriol-Behandlung nur für Erwachsene abgebildet.

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 11. April 2023 BAnz AT 11.04.2023 B2 Seite 3 von 3

Sonstige GKV-Leistungen:

•	3				
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	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € - 2 610 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Burosumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Burosumab zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können

 Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. August 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 1. Dezember 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 Ärztegesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie)

Steckbrief

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

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.09.2022
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.12.2022
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
- Beschlussfassung: Mitte Februar 2023
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO 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 2022-09-01-D-852)

Modul 1

(PDF 434,06 kB)

Modul 2

(PDF 307,72 kB)

Modul 3

(PDF 1,48 MB)

Modul 4

(PDF 6,34 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 696,32 kB)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/870/

01.12.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Burosumab (Crysvita)

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

· eine Phosphatsubstitution

Hinweis:

• Es wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.

Stand der Information: Juni 2021

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 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 478,83 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
- Mündliche Anhörung: 09.01.2023
 Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 Ärztegesellschaften 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 22.12.2022 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 - 2022-09-01-D-852). 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 beigefügt 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 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 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: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/870/

01.12.2022 - Seite 3 von 4

${\color{red} \underline{\textbf{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie Zugehörige Verfahren} \\$

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.04.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben] Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben] Verfahren vom 01.11.2020 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben] Verfahren vom 01.02.2022 (Verfahren abgeschlossen) Verfahren vom 01.02.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Burosumab

<u>Ablauf</u>

- 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	22.12.2022
Alexion Pharma Germany GmbH	22.12.2022
Prof. Dr. med. Ralf Oheim Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM)	22.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022
DGHO	22.12.2022
Dr. med. Lothar Seefried	22.12.2022

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. Hellwig	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Maessen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau May	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Döß	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Dr. Hauses	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Wacker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Oheim, Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM), Universitätsklinikum Würzburg						
Herr Prof. Dr. Oheim	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. med. Lothar Seefried, Osteologie / Klinische Studieneinheit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf						
Herr Dr. Seefried	nein	ja	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	22.12.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®)
	zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie
	Vorgangsnummer: 2022-09-01-D-852
	IQWiG-Bericht Nr. 1460 V1.0 vom 17.11.2022
Stellungnahme von	Kyowa Kirin GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Burosumab (Crysvita*) ist die erste spezifisch für die Behandlung der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO) zugelassene Therapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen von zufriedenstellenden Therapien wurde Burosumab durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 16.04.2018 als Orphan Drug eingestuft [1]. 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) müssen für Orphan Drugs nicht erbracht werden. Diese Sonderregelung entfällt, sobald die maßgebliche Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten überschritten wurde. Diese Umsatzgrenze wurde für den Wirkstoff Burosumab in dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) im Jahr 2021 überschritten. Für das neu zugelassene Anwendungsgebiet TIO sieht die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA trotz des Orphan-Drug-Status von Burosumab vor, dass Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu erbringen sind.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Kyowa Kirin GmbH legt dazu die Daten der beiden pivotalen offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei TIO vor. Diese beiden Studien stellen weltweit die ersten prospektiven Studien im Anwendungsgebiet dar und belegen den medizinischen Zusatznutzen von Burosumab bei der Behandlung der TIO.	
Burosumab ist die erste zielgerichtete Therapie und greift direkt in den Pathomechanismus der TIO ein. Infolge einer Burosumab-Behandlung normalisiert sich die Phosphatrückresorption in den Nieren und die	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Serumphosphat-Homöostase wird langfristig wiederhergestellt. Die Knochenmineralisierung wird stimuliert und führt zur Verbesserung der Knochengesundheit der TIO-Patienten. Vorhandene (Pseudo-)Frakturen heilen und die Neuentstehung von (Pseudo-)Frakturen wird verhindert. Dies geht unmittelbar mit einer Linderung von Knochen- und Gelenkschmerzen einher. Infolgedessen wird die Mobilität der TIO-Patienten gesteigert, die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben gefördert und die Lebensqualität erhöht [2, 3].	
Mit Burosumab ist somit erstmalig eine Therapie zur Behandlung der TIO vorhanden, die den Gesundheitszustand der TIO-Patienten signifikant positiv beeinflusst und den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet deckt.	
Im Folgenden nimmt die Kyowa Kirin GmbH zu zwei allgemeinen Aspekten Stellung:	
• Eignung der Studien für die Nutzenbewertung und Ausmaß des Zusatznutzens	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

vorliegen.

1. Eignung der Studien für die Nutzenbewertung und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Eignung der Studien für die Nutzenbewertung und dem Ausmaß des Zusatznutzens äußert sich das IQWiG wie folgt:

"Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da die vom pU vorgelegten Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben und damit insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Anwendungsgebiet vorliegen."

"Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt."

Anmerkung Kyowa Kirin GmbH:

Bei den beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet TIO. Auch wenn die Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal gesehen nicht die Kriterien des G-BA zum Quantifizieren eines Zusatznutzens erfüllen, so belegen die Studien eindrucksvoll den medizinischen Nutzen von Burosumab bei der Behandlung der TIO.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

Die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) im

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet ist ethisch nicht vertretbar	
Aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH ist die Durchführung einer RCT im Anwendungsgebiet aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Im Wesentlichen ist dies durch die Seltenheit der TIO bedingt. In der Literatur finden sich weltweit weniger als 1000 publizierte Fälle von TIO-Patienten [4]. Hierbei ist zu beachten, dass bei einem Großteil dieser Patienten (ca. 85 %) der ursächliche Tumor lokalisierbar und durch eine Operation vollständig resezierbar ist [5, 6]. Diese Patienten fallen nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab, das sich ausschließlich auf Patienten beschränkt, bei denen der zugrundeliegende Tumor nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden kann [7]. Die Seltenheit der Erkrankung TIO wird durch das Verleihen des <i>Orphan-Drug-</i> Status durch das COMP bestätigt [1]. Die infrage kommende Patientenpopulation und damit auch die Anzahl an potenziellen Studienteilnehmern ist somit grundsätzlich limitiert.	
Weiterhin existieren für die Behandlung der TIO bisher keine Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen. Da bis zur Zulassung von Burosumab keine zufriedenstellende Therapie zur Verfügung stand, wurde in erster Linie versucht den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu kompensieren. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz ist aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet und seine Wirksamkeit wurde bisher in keinem klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Die Durchführung einer Phosphatsubstitution erfolgt daher ohne jegliche Evidenz.	
Es existieren nur wenig Fallberichte von TIO-Patienten, die für eine kurative Resektion des Tumors nicht infrage kommen. Bei den wenigen publizierten Fällen zeigt sich übereinstimmend, dass eine	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phosphatsubstitution die krankheitsbedingte Hypophosphatämie nicht behebt und die hohe Krankheitslast der TIO-Patienten bestehen bleibt [8, 9]. Dies deckt sich mit den Charakteristika der Studienteilnehmer der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 [2, 3]. Alle Studienteilnehmer wiesen zu Studienbeginn trotz jahrelanger Phosphatsubstitution Serumphosphat-Konzentrationen weit unterhalb des angestrebten Normbereichs von ≥ 2,5 mg/dl auf. Durch die persistierende Hypophosphatämie konnten ferner bei allen Studienteilnehmern zu Beginn der Studie schwere Folgeerkrankungen der TIO festgestellt werden: Bedingt durch die überaus schlechte Knochengesundheit der Patienten kommt es zu einer Vielzahl an (Pseudo-)Frakturen. Zusammen mit starken Knochenschmerzen und einer ausgeprägten Fatigue führt die Symptomatik bei den TIO-Patienten zu einer starken Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität. Die Studienteilnehmer sprechen somit offensichtlich nicht auf eine Phosphatsubstitution an. Es handelt sich bei der Phosphatsubstitution daher um eine nachweislich unwirksame Therapieoption. Aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH wäre es weder wissenschaftlich noch ethisch vertretbar gewesen Studienteilnehmern in einem Vergleichsarm diese unwirksame Therapieoption anzubieten.	
Die pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind die beste Evidenz im Anwendungsgebiet	
Aufgrund der Seltenheit der TIO ist die verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Die beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind offene, einarmige multizentrische Phase-II-Studien, die durch eine hohe Planungs- und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Aligemente Annierkung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Durchführungsqualität gekennzeichnet sind. Sie stellen weltweit die ersten prospektiven Studien im Anwendungsgebiet dar.	
Grundsätzlich sind die erhobenen Endpunkte der vorgelegten Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 valide und patientenrelevant. Anhand der patientenrelevanten Endpunkte wie Serumphosphat-Konzentration, Phosphatrückresorption und Knochengesundheit lässt sich der medizinische Nutzen von Burosumab für die TIO-Patienten unmittelbar ableiten. Da keiner dieser Endpunkte von den TIO-Patienten selbst beeinflusst werden kann, weisen die Endpunkte trotz des einarmigen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Zusätzlich ist zu beachten, dass ebendiese Parameter bereits über einen Zeitraum von teilweise mehreren Jahren oder Jahrzehnten vor dem Studieneinschluss aufgrund der persistierenden Hypophosphatämie unterhalb des jeweils angestrebten Normbereichs lagen. Es ist ausgeschlossen, dass sich diese Parameter nach Studieneinschluss in Abwesenheit einer klinisch wirksamen Intervention spontan verbessern. Die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte ist daher durch das Studiendesign nicht reduziert. Damit bilden die erhobenen Daten zum medizinischen Nutzen von Burosumab bei der Behandlung der TIO die beste verfügbare Evidenz ab.	
Ausmaß des Zusatznutzens	
Bis zur Zulassung von Burosumab stand keine wirksame Therapie zur Verfügung	
Vor der Zulassung von Burosumab gab es für TIO-Patienten, bei denen der zugrundeliegende Tumor nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden kann, keine Therapieoption.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie bereits ausgeführt, wurde der bisher standardmäßig initiierte Versuch der Phosphatsubstitution aus Fallserien und Fallreihen abgeleitet und erfolgt ohne jegliche belastbare Evidenz. Dass eine Phosphatsubstitution nachweislich unwirksam ist und nur die allerwenigsten Patienten das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl), erreichen, wird sowohl in der Literatur [8-11] als auch anhand der Patientencharakteristika der beiden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 deutlich [2, 3]. Die persistierende Hypophosphatämie bleibt bei diesen Patienten trotz jahrelanger Phosphatsubstitution bestehen. Die wesentlichen Gründe für das Fehlschlagen der Phosphatsubstitution sind neben der geringen Halbwertszeit von oral aufgenommenem Phosphat auch die auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und vor allem die schwerwiegenden Folgeerkrankungen, die mit der jahrelangen Einnahme von oralem Phosphat einhergehen. Vor allem der sekundäre/tertiäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperkalzurie und die Nephrokalzinose, welche in seltenen Fällen auch zu einer Niereninsuffizienz führen kann, sind hierbei zu erwähnen und machen ein engmaschiges Monitoring der Patienten unabdingbar [4, 12, 13]. Der hohe therapeutische Bedarf für die TIO-Patienten im Anwendungsgebiet wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass bereits vor der Zulassung von Burosumab in mehreren europäischen Ländern Compassionate-Use-Programme initiiert worden sind. Als Grundvoraussetzung eines solchen Compassionate-Use-Programms gilt, dass die Patienten an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Rehinderung führt oder lehensbedrohlich ist und mit zugelassenen	
Behinderung führt oder lebensbedrohlich ist und mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Mit der Zulassung durch die EMA wurde zudem der medizinische Nutzen von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Burosumab zur Behandlung von Patienten mit TIO, deren Tumore nicht kurativ resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, bestätigt. Im Rahmen der Zulassung hat die EMA zudem die Empfehlung ausgesprochen, der Kyowa Kirin GmbH ein zusätzliches Jahr Vermarktungsschutz für Burosumab zu gewähren. Bezugnehmend auf den Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates ist diese Erweiterung des Vermarktungsschutzes Arzneimitteln vorbehalten, bei denen die Zulassung in ein neues Anwendungsgebiet fällt und in diesem "von bedeutendem klinischen Nutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapien" betrachtet werden kann [14, 15].	
Burosumab ist die erste zielgerichtete Therapie der TIO	
Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. Damit greift Burosumab direkt in den molekularen Pathomechanismus der TIO ein und unterbindet den zugrundeliegenden exzessiven Phosphatverlust über die Nieren. Die Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli der TIO-Patienten wird normalisiert und erreicht Werte im avisierten Normbereich (≥ 2,68 mg/dl). Anders als eine Phosphatsubstitution, kann durch Burosumab erstmalig die Serumphosphat-Homöostase auch langfristig wiederhergestellt werden.	
Dadurch kommt es unmittelbar zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten Symptomatik der TIO-Patienten. Durch die wiederhergestellte Serumphosphat-Homöostase wird die Knochenmineralisierung stimuliert und führt damit langfristig zu einer Regeneration der Knochen. Die allgemeine Knochengesundheit der TIO-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten verbessert sich merklich. Die bereits vorhandenen (Pseudo-)Frakturen heilen aus, während das Risiko der Neuentstehung von (Pseudo-)Frakturen gesenkt wird. Die TIO-Patienten erfahren dadurch eine Verbesserung der Knochen- und Gelenkschmerzen, was mit einer gesteigerten Mobilität und einer aktiven Teilnahme am alltäglichen Leben einhergeht. Die Lebensqualität der TIO-Patienten wird durch die Burosumab-Behandlung deutlich erhöht [2, 3].	
Die Ergebnisse der beiden Langzeitstudien UX023T-CL201 und KRN23-002 zeigen übereinstimmend, dass der positive Effekt einer Burosumab-Behandlung auf die patientenrelevanten klinischen Parameter über die Studiendauer aufrechterhalten werden kann. Dadurch, dass mit Burosumab erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung steht, der den Pathomechanismus der TIO adressiert, kommt es zu einer Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration und der Phosphatrückresorption. Burosumab verbessert die gesamte TIO-Symptomatik und reduziert damit langfristig die erhebliche Krankheitslast der TIO-Patienten.	
Burosumab ist sehr gut verträglich und sicher	
Weiterhin konnte in den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Burosumab, die auch in vorangegangenen klinischen Studien im Anwendungsgebiet XLH festgestellt wurde, bestätigt werden . Die in den Studien aufgetretenen therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse waren charakteristisch für ein Proteintherapeutikum und entsprachen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil einer Burosumab-Behandlung. Die gute Verträglichkeit von Burosumab wird dadurch unterstrichen, dass kein	

Stellunghermer. Ryowa Rimi Gmori	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienteilnehmer die Studien aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrach, das im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab stand. Abschließend ist hervorzuheben, dass im Gegensatz zu der Substitution mit oralem Phosphat, die mit schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. einem sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus einhergeht, das Risiko einer ektopischen Mineralisierung der Nieren sowie die Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus unter Burosumab nicht erhöht ist.	
Die TIO ist eine Erkrankung, die nahezu ausschließlich bei erwachsenen Patienten auftritt (Durchschnittsalter bei der Diagnose: 40 – 50 Jahre) [5, 6, 10]. Nur im Einzelfall kommt es bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten zur Diagnose TIO; ihr Anteil an der gesamten Population im Anwendungsgebiet ist vernachlässigbar gering. Die Kyowa Kirin GmbH hat dennoch entsprechende Analysen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Burosumab durchgeführt die unterstreichen, dass das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Burosumab auch bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit TIO zu erwarten ist. Die Übertragbarkeit der Evidenz auf diese Altersgruppe ist somit gegeben und wurde im Rahmen der Zulassung von Burosumab durch die EMA bestätigt [14].	
Fazit	
Die im Dossier dargestellten Studien sind von hoher Qualität, die erhobenen Endpunkte grundsätzlich valide und patientenrelevant und stellen damit die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar. Patientenrelevante Endpunkte der Studien zeigen den medizinischen Nutzen von Burosumab bei der Behandlung von TIO-Patienten. Burosumab adressiert den Pathomechanismus der TIO und normalisiert	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
dadurch langfristig die Serumphosphat-Homöostase. Es kommt zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der TIO-Symptomatik und einer langfristigen Reduzierung der Krankheitslast der TIO-Patienten. Die Verträglichkeit und Sicherheit von Burosumab konnten in den beiden pivotalen Langzeitstudien bestätigt werden. Mit Burosumab steht somit erstmalig ein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der die Pathophysiologie der TIO direkt adressiert und langfristig die erhebliche Krankheitslast reduziert. Nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH erfüllen die beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 somit die Kriterien gemäß dem 5. Kapitel der VerfO des G-BA und sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	
Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf, ergibt sich aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung von Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
2. Zweckmäßige Vergleichstherapie Zur Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie äußert sich das IQWiG wie folgt: "Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt."	Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine
Anmerkung Kyowa Kirin GmbH	Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Ein Großteil der Patienten spricht auf eine Substitution mit Phosphat nicht an

Wie bereits ausgeführt, ist eine Phosphatsubstitution nachweislich unwirksam für TIO-Patienten und nur die allerwenigsten von ihnen können das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl), erreichen. Dies wird sowohl anhand der Patientencharakteristika der Teilnehmer aus den beiden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 als auch anhand der Literatur deutlich. [2, 3, 8-11]. Trotz jahrelanger Phosphatsubstitution bleibt die persistierende Hypophosphatämie der TIO-Patienten bestehen. Die TIO-Patienten leiden unter den fortwährenden Symptomen der Erkrankung, zu denen neben Knochen- und Muskelschmerzen auch eine ausgeprägte Fatigue und eine im allgemeinen stark reduzierte Lebensqualität zählt. Eine Verbesserung dieser Symptomatik tritt unter einer Phosphatsubstitution nicht auf. Obwohl die TIO-Patienten zum Teil seit mehreren Jahren eine Phosphatsubstitution erhalten haben, gaben mehr als 90 % der Patienten der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 an unter Knochenschmerzen zu leiden, mehr als 70 % litten unter einer Fatigue. Retrospektive Analysen von TIO-Patienten aus dem Jahr 2012 zeigen ebenfalls, dass alle untersuchten Patienten unter Muskel- und Knochenschmerzen und Fatigue leiden [16]. Knochenschmerz war außerdem mit über 90 % das am häufigsten berichtete Symptom einer retrospektiven Analyse von 144 TIO-Patienten aus dem Jahr 2017 [17]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus Argentinien zur Krankheitslast der TIO, in der ebenfalls alle Patienten (8/8) angaben, an Knochenschmerzen zu leiden [18]. Bei allen TIO-Patienten der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 konnten multiple (Pseudo-)Frakturen und eine allgemein schlechte

aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden.

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.

In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von FGF23-bedingter Hypophosphatämie Personen mit bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können" eine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Knochengesundheit beobachtet werden. Damit verbunden ist eine Abnahme der Mobilität, die bei den Patienten zu Einschränkungen im Alltag und einer deutlich reduzierte Lebensqualität führt [3, 4, 18].	Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
Der hohe therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet wird zudem durch Daten gestützt, die von der Kyowa Kirin GmbH im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie der TIO in Deutschland erhoben worden sind. Bei der Analyse der Komorbiditäten und Nebendiagnosen wurde festgestellt, dass fast 90 % der identifizierten TIO-Patienten unter Rückenschmerzen litten; fast jeder zweite litt zudem unter Knochenschmerzen. Übereinstimmend damit konnte für mehr als 90 % der TIO-Patienten mindestens eine Verschreibung für Analgetika zur Behandlung der Schmerzen verzeichnet werden. Verbunden mit der hohen Krankheitslast ist auch die Anzahl an krankheitsbedingten Fehltagen für die Patienten im Anwendungsgebiet mit durchschnittlich 140,4 Fehltagen pro Jahr fast dreizehnmal höher als im bundesdeutschen Durchschnitt (10,9 Fehltage [19]).	
Infolge der langjährigen Phosphatsubstitution manifestieren sich bei den TIO-Patienten zudem schwere therapieassoziierte Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution, unter denen sie zusätzlich zur TIO-Symptomatik leiden. Hierbei sind vor allem die Entstehung eines Hyperparathyreoidismus und das Auftreten von Nephrokalzinosen zu nennen, die ihrerseits behandlungsbedürftig sind und mitunter zu einem Abbruch der Phosphatsubstitution führen können [4, 12].	
Die Substitution von Phosphat ist eine unzureichende Therapieoption	
Wie von der Kyowa Kirin GmbH bereits ausgeführt, kann durch eine	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Phosphatsubstitution der chronische Phosphatverlust der TIO-Patienten nicht kompensiert werden. Einer der wesentlichen Gründe für das Fehlschlagen der Phosphatsubstitution ist die geringe Halbwertszeit von oral aufgenommenem Phosphat. Oral aufgenommenes Phosphat wird nach der Resorption im Dünndarm bereits innerhalb weniger Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Trotz einer mehrmals täglichen Gabe kann daher der Phosphatmangel bei Patienten mit TIO nicht ausgeglichen werden. Vielmehr stimuliert die Einnahme von oralem Phosphat die Sekretion von FGF23 und verstärkt dadurch den renalen Phosphatverlust der TIO-Patienten zusätzlich [20]. Auch die auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von oralem Phosphat einhergehen (Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen), vermindern die Therapietreue des Patienten und führen nicht selten zu einer schlechten Compliance.	
Die Phosphatsubstitution ist historisch bedingt aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet und die Wirksamkeit einer Phosphatsubstitution wurde bisher in keinem klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Somit liegt für die Durchführung einer Phosphatsubstitution keine Evidenz vor. Auch die Tatsache, dass in verschiedenen europäischen Ländern vor der Zulassung durch die EMA Compassionate-Use-Programme initiiert worden sind, belegt, dass TIO-Patienten unter einer zu schweren Behinderungen führenden Erkrankung leiden, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Aufgrund der aufgeführten Limitationen hinsichtlich der Wirksamkeit	
und Verträglichkeit handelt es sich bei einer Phosphatsubstitution um eine unzureichende Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, die damit nicht als zweckmäßig angesehen werden	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und somit auch nicht Bestandteil der zVT sein kann.	
Für Patienten, bei denen trotz einer Phosphatsubstitution die chronische Hypophosphatämie persistiert, stehen keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen neben Bestrahlung und Ablation des Tumors eine symptomatische Behandlung im Sinne von best supportive care (BSC) erfolgt. Ziel hierbei ist es, die schweren Folgeerscheinungen der chronischen Hypophosphatämie wie z. B. Fatigue, (Muskel-)Schwäche oder die anhaltenden Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen durch Gabe von Analgetika, Opioiden oder mit Hilfe von schweren orthopädischen Eingriffen zu lindern. Dass BSC in der Praxis Anwendung findet, geht nicht nur aus der Literatur [21], sondern auch aus den Patientencharakteristika der Studienteilnehmer der pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 hervor, die angaben, zusätzlich zu einer Phosphatsubstitution weitere supportive Maßnahmen wie z. B. Analgetika zu benötigen [2, 3].	
Fazit	
Die Phosphatsubstitution ist historisch bedingt aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Phosphatsubstitution wurde bisher in keinem klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Infolge der langjährigen Phosphatsubstitution manifestieren sich bei den TIO-Patienten zudem schwere therapieassoziierte Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution, unter denen sie zusätzlich zur TIO-Symptomatik leiden. Aus der Literatur wird ersichtlich, dass eine Phosphatsubstitution die krankheitsbedingte Hypophosphatämie nicht behebt und die hohe Krankheitslast der TIO-Patienten bestehen bleibt [8, 9]. Die Phosphatsubstitution ist aufgrund der ausgeführten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Limitationen eine unwirksame und damit unzureichende Therapieoption. Gemäß dem 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht das unveränderte Fortführen einer unzureichenden Therapie nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Phosphatsubstitution kann daher keine zVT im Anwendungsgebiet darstellen Für Patienten, bei denen trotz einer Phosphatsubstitution die chronische Hypophosphatämie persistiert, stehen keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen neben Bestrahlung und Ablation des Tumors eine symptomatische Behandlung im Sinne von BSC erfolgt. Nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH kann daher lediglich	
"eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch "best supportive care" zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst" als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Literaturverzeichnis

- European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation: Burosumab for the treatment of phosphaturic mesenchymal tumour (EMA/179384/2018). [Zugriff: 11/2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2011-public-summary-opinion-orphan-designation-burosumab-treatment-phosphaturic-mesenchymal-tumour en.pdf.
- 2. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, et al. (2021): Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. J Bone Miner Res; 36(2):262-70.
- 3. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. (2021): Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. J Bone Miner Res; 36(4):627-35.
- 4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2021): Tumor-Induced Osteomalacia. Calcif Tissue Int; 108(1):128-42.
- 5. Rendina D, Abate V, Cacace G, D'Elia L, De Filippo G, Del Vecchio S, et al. (2022): Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab; 107(8):e3428-e36.
- 6. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. (2022): Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. Calcif Tissue Int;
- 7. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 8. Zuo QY, Wang H, Li W, Niu XH, Huang YH, Chen J, et al. (2017): Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. BMC Musculoskelet Disord; 18(1):403.
- 9. Wasserman JK, Purgina B, Lai CK, Gravel D, Mahaffey A, Bell D, et al. (2016): Phosphaturic Mesenchymal Tumor Involving the Head and Neck: A Report of Five Cases with FGFR1 Fluorescence In Situ Hybridization Analysis. Head and neck pathology; 10(3):279-85.
- 10. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, Oheim R, et al. (2021): Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). Bone; 152:116064.
- 11. Verma A, Tewari S, Kannaujia A (2017): Perioperative management of patients with severe hypophosphataemia secondary to oncogenic osteomalacia: Our experience and review of literature. Indian J Anaesth; 61(7):590-3.
- 12. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT (2017): Tumor-induced osteomalacia. Bone Rep; 7:90-7.
- 13. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT (2011): Tumor-induced osteomalacia. Endocr Relat Cancer; 18(3):R53-77.

- 14. European Medicines Agency (EMA) (2022): CHMP Assessment report. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-023-epar-assessment-report-variation-en.pdf.
- 15. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2004): VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Humanund Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://eurlex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN.
- 16. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. (2012): Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. J Bone Miner Res; 27(9):1967-75.
- 17. Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. (2017): The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. Endocr J; 64(7):675-83.
- 18. Jerkovich F, Nunez S, Mocarbel Y, Pignatta A, Elias N, Cassinelli H, et al. (2021): Burden of Disease in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. JBMR Plus; 5(2):e10436.
- 19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Qualität der Arbeit. Krankenstand Statistisches Bundesamt. [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Qualitaet-Arbeit/Dimension-2/krankenstand.html.
- 20. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nature reviews Endocrinology; 5(11):611-9.
- 21. Shah R, Lila AR, Jadhav RS, Patil V, Mahajan A, Sonawane S, et al. (2019): Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review. Endocr Connect; 8(10):1330-53.

Datum	22. Dezember 2022	
Stellungnahme zu	Burosumab / Crysvita	
	Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie	
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH	
	Landsberger Str. 300, 80687 München	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesauschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2022 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Burosumab (Handelsname Crysvita) im neuen Anwendungsgebiet der FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie veröffentlicht [1].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Burosumab wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. Im neuen Anwendungsgebiet wird Burosumab angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen [2].	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet legt der G-BA eine Phosphatsubstitution fest. Für die Nutzenbewertung legt der pU im Dossier Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vor, auf deren Basis die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte [1].	
Alexion Pharma Germany GmbH vermarket in Deutschland den Wirkstoff Asfotase alfa (Handelsname Strensiq), zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln [3].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Sowohl die Hypophosphatämie als auch die Hypophosphatasie sind seltene, genetisch bedingte Erkrankungen, die zu einer Störung der Knochenmineralisierung führen.	
Daher nimmt die Alexion Pharma Germany GmbH gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	
Nicht-Berücksichtigung der zulassungsbegründenen Evidenz für die Nutzenbewertung	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff
Kritisch anzumerken ist, dass das IQWiG in seiner Bewertung relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz ausgeschlossen hat.	Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.
Laut IQWiG ist das Vorgehen des pU im Dossier nicht sachgerecht, da die vorgelegten Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.
Vergleichstherapie erlauben und damit insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Anwendungsgebiet vorliegen [1].	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit
Die grundsätzliche Ablehnung der vorgelegten Daten ohne weitere Prüfung ist aus Sicht von Alexion nicht sachgerecht, da die EMA bei ihrer Zulassungsentscheidung für Burosumab als Orphan Drug diese Daten als akzeptabel bewertet hat und die entsprechenden Vorteile von Burosumab anerkannte.	phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende
Vor dem Hintergrund der bekannten Herausforderungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen und deren Schwierigkeiten, den Zusatznutzen mit der Bewertungsmethodik des AMNOG zu quantifizieren, wird seitens Alexion Pharma Germany GmbH angeregt, die besonderen Umstände	Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
der Evidenzgenerierung sowie den hohen therapeutischen Bedarf bei der vorliegenden seltenen Erkrankung bei der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen.	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.
Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Für die vorliegende Bewertung von Burosumab im o.g. Anwendungsgebiet wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen.	
Aus Sicht von Alexion Pharma Germany GmbH können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen, insbesondere bei sehr seltenen Erkrankungen wie der Hypophosphatämie.	
Alexion Pharma Germany GmbH begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 1460. Burosumab (Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-88 1.0. 17.11.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6015/2022-09-01 Nutzenbewertung-IQWiG Burosumab D-852.pdf [Zugriff 13.12.2022].
- [2] Fachinformation CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung. Kyowa Kirin GmbH. Stand September 2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/022286 [Zugriff 13.12.2022]
- [3] Fachinformation Strensiq 40 mg/ml und 100 mg/ml Injektionslös.ung. Alexion Pharma Germany GmbH. Stand Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020838 [Zugriff 13.12.2022].

5.3 Stellungnahme Professor Oheim

Datum	22.12.2022	
Stellungnahme zu	Burosumab in der Behandlung der Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 2022-09-01-D-852	
	Dossierbewertung A22-88 Version 1.0 vom 17.11.2022	
	IQWiG-Berichte – Nr. 1460	
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ralf Oheim	
	Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM)	
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO) stellt ein paraneoplastisches Syndrom dar, bei dem in der Regel gutartige Tumore, sogenannte Phosphaturisch-Mesenchymale Tumore (PMT's), FGF23 sezernieren. FGF23 ist ein sogenanntes Phosphatonin, das die Phosphat-Homöostase reguliert und in unphysiologisch hohen Dosen zu einem renalen Phosphatverlust mit chronischer Hypophosphatämie führt. Diese führt wiederum bei längerem Bestehen (über Wochen, Monate, Jahre) zu teils schweren Mineralisationsstörungen des Knochens mit Knochenschmerzen und (Insuffizienz-) Frakturen aber auch zu chronischer Erschöpfung und verminderter muskulärer Leistungsfähigkeit. Schwer betroffene Patient:innen haben entsprechend einen erheblichen Leidensdruck und sind nicht selten auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen. Die Schwierigkeit besteht in der Detektion der zum Teil sehr kleinen Tumore, die am sensitivsten mit einem DOTATATE-PET-CT möglich ist. Die kurative Therapie ist naturgemäß die operative Entfernung des Tumors, falls dieser lokalisiert und im Ganzen entfernt werden kann.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die konventionelle Therapie besteht in der Substitution von nativem und aktivem Vitamin D sowie Phosphat. Eine Normalisierung der Serum-Phosphat-Spiegel ist mit dieser Substitutionstherapie nicht möglich trotz mehrfach täglicher Einnahme. Darüber hinaus sind unter anderem gastrointestinale (Übelkeit, Durchfall) und renale (Nephrokalzinose) Nebenwirkungen zu beachten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.5-1.7	Anmerkung: zu Vergleichstherapie, Studienlage und Zusatznutzen Die TIO ist eine ultraseltene Erkrankung, die ganz überwiegend kurativ durch eine Operation (Tumor-Resektion) behandelt werden kann. Fälle, die nicht kurativ behandelt werden können, müssen immer individuell begleitet werden. Abhängig von den konkret vorliegenden Befunden (Tumor-Rezidiv, maligne Entartung, unvollständige Resektion, multifokaler Befall oder nichtlokalisierbarer Tumor) kommen dabei eine Substitution mit aktivem und nativem Vitamin D sowie Phosphat aber auch andere Therapien, wie Bestrahlung, Thermo- oder Hochfrequenz-Ablation zur Anwendung.	Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. 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.

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können" eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das keine randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) als höchste Evidenzstufe vorliegen ist natürlich bedauerlich und verhindert naturgemäß die konkrete Bewertung eines Zusatznutzens. Dies ist aber auch dem Umstand geschuldet, dass die Studien im Rahmen der Zulassung an einer kleinen Subgruppe (ca. 10-20%) einer ultraseltenen Erkrankungsentität durchgeführt werden müssten. Theoretisch ergeben sich für eine Burosumab-Therapie in der Indikation der TIO Vorteile gegenüber einer konventionellen Substitutionstherapie. Einerseits stellt die Inaktivierung von FGF23 mit einem monoklonalen Antikörper die spezifische Therapie dar, im Gegensatz zur Abmilderung der Folgeerscheinungen (niedriger Serum-Spiegel von Phosphat und aktivem Vitamin D). Andererseits gewährleistet die Burosumab-Gabe alle 2-4 Wochen eine kontinuierliche Verbesserung der Serumwerte im Vergleich zu mehrfach täglichen Gaben. Auch kann die parenterale Medikamente-Gabe Vorteile gegenüber der mehrfach täglich oralen Einnahme, für diese oft sehr schwer beeinträchtigten Patient:innen, mit zum Teil umfangreicher Begleitmedikationen, wie zum Beispiel Analgetika, haben.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. 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.
	Vorgeschlagene Änderung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist zu diskutieren, ob der Zusatznutzen als 'nicht belegt', wie vom IQWiG vorgeschlagen, oder als 'nicht quantifizierbar' aufgrund fehlender RCT mit adäquater Kontrollgruppe einzuschätzen ist.	
11.5-11.9	Anmerkung: zu Anzahl der Patient:innen und Therapie-relevante Subgruppe Die Anzahl der TIO-Patient:innen lässt sich nicht belastbar ermitteln. Das liegt unter anderem daran, dass es keinen eigenen ICD10-Code für diese ultraseltene Erkrankung gibt. Die relevanten Analysen dazu liegen vor und wurden entsprechend schon kritisch bewertet. Die Analyse verwandter ICD10-Codes hat immer das Risiko der Über- oder Unterbewertung, je nachdem welche Codes aus- oder eingeschlossen werden. Der Ansatz, spezifische Codes relevanter Differentialdiagnosen auszuschließen und unspezifische Codes einzuschließen ist nachvollziehbar, da man davon ausgehen muss, dass spätestens bei Diagnosestellung auf den jeweils spezifischen ICD10-Code gewechselt wird, was bei der TIO nicht möglich ist, da es keinen spezifischen Code gibt. Die Unsicherheiten in der Abschätzung der tatsächlichen Anzahl der Betroffenen kann man daher aus meiner Sicht nicht dem PU zur Last legen. Das liegt	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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheiten behaftet. Da das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte beinhaltet, lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage treffen, ob bei den angegebenen Patientenzahlen eine Über- oder Unterschätzung vorliegt. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten wird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in der Natur der Sache einer ultraseltenen Erkrankung, bei der der Ein- oder Ausschluss einzelner Individuen zu einer relevanten Änderung der Anzahl der extrapolierten Gesamtkohorte führen muss.	nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.
	Die TIO wird, wie oben bereits beschrieben, in der Regel durch gutartige Tumore (PMT's) verursacht. Ein aktuelles Review aus dem Jahr 2022 (Rendina et al. JCEM 2022, anbei) fasst alle weltweit publizierten TIO-Fälle bis Juni 2021 zusammen. Dabei konnten 1725 Patient:innen identifiziert werden. Ein maligner Tumor wurde in 67 von 1223 Fällen beschrieben. Dies entspräche ca. 5.5% der Gesamt-Kohorte und wäre damit eine Seltenheit. In 73 von 1493 Fällen konnte der Tumor nicht identifiziert werden, entsprechend ca. 5% der Gesamt-Kohorte. Von 1000 Patient:innen, wurden 98.7% operativ versorgt, 1.3% lehnten eine Operation ab und in 5.5% der Fälle konnte keine Operation durchgeführt oder dabei keine Heilung erreicht werden. Daten zu erkrankten Kinder finden sich in dieser Publikation leider nicht, allerdings wird das Durchschnittsalter bei Symptombeginn mit 39.0 angegeben, der Bereich der 25. bis 75. Perzentile ist mit 34.0 - 48.0 angegeben. Kindliche TIO-Fälle stellen also, entsprechend der klinischen Erfahrung, eine absolute Seltenheit dar.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Arbeit von Li et al. (JBMR 2020, liegt bereits vor) wurden operativ versorgte TIO-Fälle nachuntersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass die Operation in 190 von 230 Fällen primär zur Heilung führte. 40 Patient:innen konnten primär nicht geheilt werden und 33 wurden erneut operiert, wodurch weitere 15 Patient:innen geheilt werden konnten. Operativ nicht geheilt und medikamentös behandelt wurden 27/230 Patient:innen entsprechend 11.7%.	
	Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass die TIO eine ultraseltene Erkrankung ist, die in der Regel - in ca. 90% der Fälle - operativ kurativ behandelt werden kann und werden sollte. Für die übrigen Patient:innen ist die medikamentöse Therapie die einzige Chance auf Beschwerdelinderung. Eine Manifestation im Kindesalter ist erfreulicherweise die absolute Ausnahme.	
	Schwieriger ist die Situation bei den TIO-Fällen ohne Tumornachweis, die auch innerhalb der TIO-Kohorte selten sind - ca. 5% der beschriebenen TIO-Fälle. Hier ist bezüglich der bildgebenden Diagnostik ein DOTATATE-PET-CT zu fordern, da dieses nachweislich die höchste Sensitivität und Spezifität zur Detektion der PMT's hat. Allerdings ist die TIO weiterhin nicht im Indikationsspektrum des DOTATATE-PET-CT der GKV gelistet, so dass im Vorfeld stets eine Kostenübernahme beantragt werden muss, die einerseits aufwendig und andererseits nicht immer	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfolgreich ist. Die TIO sollte entsprechend dringend in das Indikationsspektrum des DOTATATE-PET-CT aufgenommen werden.	
	Die Indikation zur (dauerhaften) medikamentösen Therapie ergibt sich bei der ultra-seltenen Erkrankung der TIO nach Literaturangaben entsprechend nur in ca. 15% der Gesamtkohorte.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Es ist zu beachten, dass die Berechnung der Inzidenz und Prävalenz einer ultraseltenen Erkrankung ohne spezifischen ICD-Code naturgemäß mit erheblichen Unsicherheiten der Über- oder Unterschätzung verbunden ist. Für eine medikamentöse Therapie kommen, auch nach dem Indikationsspektrum von Burosumab, nur circa 15% der TIO-Patient:innen in Frage. Die Diagnose 'TIO ohne detektierbaren Tumor' sollte erst nach Durchführung eines DOTATATE-PET-CTs gestellt werden. Die Aufnahme dieser Diagnose in das Indikationsspektrum des DOTATATE-PET-CTs ist daher dringend erforderlich.	

Literaturverzeichnis

- Rendina D, Abate V, Cacace G, D'Elia L, De Filippo G, Del Vecchio S, Galletti F, Cuocolo A, Strazzullo P. Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):e3428-e3436.
- Li X, Jiang Y, Huo L, Wu H, Liu Y, Jin J, Yu W, Lv W, Zhou L, Xia Y, Wang O, Li M, Xing X, Chi Y, Jiajue R, Cui L, Meng X, Xia W. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. J Bone Miner Res. 2020 Mar;35(3):469-477.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Burosumab (Crysvita) von Kyowa Kirin GmbH veröffentlicht.	
Das Orphan Drug Burosumab ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Patient:innen ab einem Jahr.	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA eine Phosphatsubstitution festgelegt.	
Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und begründet dies damit, dass für einen großen Teil der Zielpopulation ein unzureichendes Ansprechen auf eine Substitution mit Phosphat bestehe. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Somit ist der Nachweis des Zusatznutzens aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie formal nicht möglich. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	

$Stellung nehmer: vfa-Verband\ for schender\ Arzneimittelher steller\ e.V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:
Es ist grundsätzlich 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.	 zu 1. Neben Burosumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Arzneimittel zugelassen: Phosphat, Calcitriol und Alfacalcidol. Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine hypophosphatämische Osteomalazie 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 vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. zu 3. 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.

$Stellung nehmer: vfa-Verband\ for schender\ Arzneimittelher steller\ e.V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden.
	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.
	In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie nicht angezeigt. Personen mit deutlicher Parathormon-Erhöhung oder mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder mit einer Nephrokalzinose kommen zum Beispiel nicht für eine

$Stellung nehmer: vfa-Verband\ for schender\ Arzneimittelher steller\ e.V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können" eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Burosumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Burosumab (Crysvita®) ist das erste Verfahren zum Einsatz dieses monoklonalen Antikörpers in der Onkologie. Burosumab wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Burosumab

Subgruppen	ZVT	р	U	IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	
- Phosphatsubstitution		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

 Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine optimale supportive Behandlung (Best Supportive Care) unter Berücksichtigung der Substitution von Phosphat und der Gabe von aktivem Vitamin D.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

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 Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei Osteomalazie tumorinduzierter (TIO),Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden pharmazeutischen seitens des Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Basis der frühen Nutzenbewertung sind zwei einarmige Studien mit insgesamt 27 Pat. Die subkutane Gabe von Burosumab in vierwöchentlichen Intervallen führte in den beiden Studien zur Normalisierung von Serumphosphat-Konzentration und Phosphatrückresorption sowie zur Verbesserung von Parametern der Knochengesundheit. Beim Patient-Reported-Outcome zeigte sich ein Rückgang von Schmerzsymptomatik und Fatigue. Burosumab ist ein hochwirksames, neues Arzneimittel zur Therapie der paraneoplastischen, FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei Pat. mit tumorinduzierter Osteomalazie. 	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. Einleitung Die Tumor-induzierte Osteomalazie ist eine seltene Paraneoplasie [1-4]. Eine Ursache ist die Überexpression des Fibroblast Growth Factors 23 (FGF-23). Hohe Serum- oder Plasmaspiegel von FGF-23 wurden erstmals im Jahr 2003 bei Pat. mit onkogener Osteomalazie nachgewiesen [5]. Der Pathomechanismus entspricht dem von Pat. mit hereditärer, hypophosphatämischer Osteomalazie, bei denen autosomal dominante Mutationen im FGF-23 Gen nachgewiesen wurden [6, 7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Ursache dieser Paraneoplasie sind in der Regel kleine, gutartige, mesenchymale Tumore in Knochen oder Weichgewebe, die überall im Körper auftreten können [4, 5]. Sie sind molekulargenetisch durch den Nachweis unterschiedlicher Genfusionen mit Beteiligung von FGFR- und Fibronektin-Genen charakterisiert. Am häufigsten ist die Genfusion FN-FGFR1 bei etwa 40% der Tumore [8, 9].	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch die Paraneoplasie, d. h. Knochenschmerzen, Frakturen aufgrund der Osteomalazie, und Muskelschwäche. Die Pat. haben eine ausgeprägte Hypophosphatämie aufgrund der FGF-23-induzierten Phosphaturie. In der Labordiagnostik werden neben den Parametern des Phosphat- und des Calcium-Stoffwechsels die Spiegel von FGF-23 bestimmt. Entscheidend für die Therapie ist die Lokalisation des Primärtumors. Standard der Therapie ist die chirurgische Resektion. Bei kritischen Lokalisationen können andere Tumor-ablative Verfahren eingesetzt werden.	(Wird Voill G-DA ausgeruilt)
Bei Pat. ohne kurative Resektionsmöglichkeit oder erfolgloser Lokalisation des mesenchymalen Tumors besteht die Therapie aus der Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D. Hiermit kann die Symptomatik erfolgreich beherrscht werden.	
Neue therapeutische Ansätze basieren auf dem Einsatz von Anti-FGF-23 oder Anti-FGFR-Antikörpern. Hierzu gehört Burosumab. FGF23 spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Phosphatstoffwechsels. In den proximalen Nierentubuli bewirkt die Akkumulation von FGF23 eine Abnahme der Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Kotransporter-Systems, das an der Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn beteiligt ist. Dadurch wird vermehrt Phosphat über die Nieren ausgeschieden und die Ausbildung einer schweren Hypophosphatämie induziert. Zusätzlich supprimiert FGF23 die Bildung von Calcitriol.	
Burosumab ist ein vollständig humaner, monoklonalen IgG1-Antikörper. Er bindet spezifisch an FGF23. Burosumab ist bereits seit dem Februar 2018 zugelassen für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.	
Aktuelle Daten aus den Zulassungsstudien zu Burosumab bei tumorinduzierter Osteomalazie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	
Tabelle 2: Burosumab bei tumorinduzierter Osteomalazie	

Kontrolle -	Neue Therapie Burosumab	N¹ 14	Serum-Phosphat ² 0,517 vs 0,861 ⁴ p < 0,001	17,61 vs 12,14 p = 0,0858	
-	Burosumab	14			
-	Burosumab	13	0,542 vs 0,872 p < 0,001	14,03 vs 9,23 ⁵	
blumen / Knochenvo					
					volumen / Knochenvolumen (%); ⁴ Ergebnis für Befund vor Therapiebeginn, Ergebnis nach 48 Wochen;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Volltext beigefügt werden.	GKV erbringbar. Diese OTC-Übersicht bezieht sich
		vorwiegend auf Erwachsene. In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-
		bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können" eine
		nicht lokalisiert werden können" eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		(Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
	4. 2. Studien Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind zwei einarmige, laufende Studien, die in den USA, Japan und Korea durchgeführt wurden. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die jeweiligen Therapieergebnisse wurden mit dem Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn verglichen. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	4. 3. 1. Überlebenszeit Daten liegen nicht vor.	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestimmt. Dab Basisparamete Phosphatrückre stabiler Norma Darüber hinaus	Morbidität Labor- und Symptomparameter eit wurde vor allem mittels Laborparametern als Surrogat für die Morbidität eie wurden die Ergebnisse unter der Therapie mit den intraindividuellen ern vor Therapie verglichen. Bei den Endpunkten Serumphosphat-Konzentration und esorption zeigten sich signifikante Verbesserungen in beiden Zulassungsstudien mit elisierung der Werte über die Verlaufszeit der Studie. s wurden Verbesserungen bei Parametern der Knochengesundheit gemessen, rstützt durch eine Steigerung der Gehfähigkeit und eine Zunahme der körperlichen keit.	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.
	Inventory geme	Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität wurden mit Hilfe des Brief Fatigue Inventory und des Brief Pain essen. Hier zeigten sich positive Effekte von Burosumab durch eine Abnahme der Fatiguesymptomatik über die gesamte Studiendauer.	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3/4 lag in den beiden Zulassungsstudien bei 57 bzw. 46%. Darunter wurde allerdings auch Progress der malignen Grundkrankheit aufgeführt. Bei den als Nebenwirkungen einzustufenden Symptomen fielen Infektionen an unterschiedlichen Lokalisationen auf.	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.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist kurz und konzentriert sich auf die Feststellung des Fehlens von Vergleichsdaten.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. 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.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Die FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO) ist eine sehr seltene, paraneoplastische Komplikation mesenchymaler Tumore. Erstes Ziel der Therapie ist die chirurgische Sanierung der Grundkrankheit. Falls dies aufgrund fehlender Lokalisation des Primärtumors oder einer disseminierten Erkrankung nicht möglich ist, steht die Beherrschung der morbiditätsträchtigen Hypophosphatämie mit der nachfolgenden Osteomalazie an erster Stelle.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgerunt)
	Hier sind die Ergebnisse von Burosumab beeindruckend. Im intraindividuellen Vergleich normalisiert sich der Phosphat-Stoffwechsel, die ossären Veränderungen bilden sich zurück. Parameter der Lebensqualität zu Schmerz und Fatigue zeigen diese individuellen Therapieerfolge. Die Therapie ist gut verträglich. Infektionen müssen beachten werden. Dazu gehören auch Berichte über Knochenabszesse im Mund-Kieferbereich. Es gibt in Deutschland nur wenig Erfahrung mit Burosumab. Die Einzelberichte bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudien.	(Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. 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

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Burosumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Literaturverzeichnis

- Drezner MK, Feinglos MN: Osteomalacia due to 1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol deficiency. Association with a giant cell tumor of bone. J Clin Invest 60:1046–1053, 1977. DOI: 10.1172/JCI108855
- 2. Minisola S, Peacocck M, Fukumoto S et al.: Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers 3:17044, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.44
- 3. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT: Tumor-induced osteomalacia. Bone Reports 7:90-97, 2017. DOI: 10.1016/j.bonr.2017.09.002
- 4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M et al.: Tumor-induced osteomalacia. Calcif Tissue 108:128-142, 2021. DOI: 10.1007/s00223-020-00691-6
- 5. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al.: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 348(17):1656–1663, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa020881
- 6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 26:345–348, 2000. DOI: <u>10.1038/81664</u>
- 7. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al.: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6500–6505, 2001. DOI: 10.1073/pnas.101545198
- Lee JC, Jeng YM, Su SY et al.: Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour. J Pathol 235:539–545, 2015. DOI: 10.1002/path.4465
- Lee JC, Su SY, Changou CA et al.: Characterization of FN1-FGF1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. Mod Pathol 29:1335–1346, 2016. DOI: 10.1038/modpathol.2016.137
- 10. <u>Imanishi Y, Ito N, Rhee Y et al.:</u> Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. <u>J Bone Miner Res 36:627-637, 2021. DOI: 10.1002/jbmr.4233</u>
- 11. <u>Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ et al.:</u> Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. <u>J Bone Miner Res 36:262-270, 2021. DOI: 10.1002/jbmr.4184</u>

5.6 Stellungnahme Dr. Seefried

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie)
	Vorgangsnummer: 2022-09-01-D-852
	IQWiG-Bericht Nr. 1460, V1.0 vom 17.11.2022
Stellungnahme von	Dr. med. Lothar Seefried

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO) bzw. synonym oftmals auch Onkogene Osteomalazie ist eine seltene, paraneoplastische Krankheitsmanifestation (Brandi, Clunie et al. 2021). Im Hinblick auf die klinische Manifestation wegweisend ist die vermehrte FGF-23 Sekretion durch die in der Regel (>90%) gutartigen Tumoren überwiegend mesenchymalen (65-75%) Ursprungs (Bosman, Palermo et al. 2022). Während der Tumor selbst häufig wenig Symptome verursacht, bedingt seine endokrinologische Aktivität einen massive, dauerhafte Hypophosphatämie aufgrund eines gesteigerten renalen Phosphatverlust und einer gestörten Aktvierung von Vitamin D. Folgen sind neben einer defizienten Skelettmineralisierung mit resultierender Osteomalazie und multiplen Frakturen insbesondere auch eine ausgeprägte Erschöpfungs- und Schwächesymptomatik und Schmerzen. Die Tumoren können grundsätzlich überall auftreten, wobei bzgl. identifizierter Lokalisationen in der Literatur insbesondere die unteren Extremitäten (rund 50%) und der Kopfbereich (rund 25%) häufig beschreiben werden (Bosman, Palermo et al. 2022).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die klinische Symptomatik tritt im Sinne einer erworbenen Erkrankung bei zuvor diesbezüglich gesunden Menschen meist mittleren Alters auf und die damit verbundene Krankheitslast und der Leidensdruck sind massiv (Jerkovich, Nunez et al. 2021, Hidaka, Koga et al. 2022). Aufgrund der Seltenheit, der multisystemischen und komplexen klinischen Manifestation sowie der erforderlichen speziellen Diagnostik erfolgt die korrekte Diagnose oft verzögert, was die Akkumulation von Folgeschäden der Stoffwechselstörung verschärft. Bei erfolgreicher Lokalisationsdiagnostik gilt die vollständige chirurgische Entfernung des ursächlichen Tumors als Therapie der Wahl und ist bei erfolgreichem	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Verlauf auch kurativ. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft kann geschätzt davon ausgegangen werden, dass in einer Größenordnung von 10-20% (Hidaka, Koga et al. 2022, Rendina, Abate et al. 2022) der Fälle der Tumor nicht lokalisiert werden kann, wobei unter Umständen ein publikatorischer Bias im Sinne einer Unterrepräsentation von nichtlokalisierbaren Fällen angenommen werden muss (Bosman, Palermo et al. 2022). Darüber hinaus ergibt sich nach aktueller Literatur bei rund 10% der lokalisierbaren Tumoren eine Situation, in der eine vollständige Resektion aus verschiedenen Gründen nicht gelingt, etwa bei multifokalem Befall, maligner Infiltration der Gewebe, Lage im Bereich vital kritischer Strukturen.	
In diesen Situationen gibt es nach heutigem Stand keine standardisierte Therapie. Neben einer Substitution des Phosphatverlustes sowie der Zufuhr von krankheitstypisch nicht mehr 1-alpha-hydroxyliertem Vitamin D kommen nach individueller Abwägung auch Bestrahlungen oder die Radiofrequenzablation zum Einsatz, seltener auch eine Kryoablation oder die perkutane Instillation von Ethanol zum Einsatz. Alle diese Verfahren sind aber letztlich nicht kausal zu sehen und insbesondere mit Blick auf den langfristigen Therapiebedarf mit erheblichen unerwünschten Effekten bzw. Nebenwirkungen assoziiert (Brandi, Clunie et al. 2021).	
Mit der Zulassung von Burosumab für Behandlung der FGF-23 vermittelten, Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit nicht operativ-kurativ behandelbaren, phosphaturischen mesenchymalen Tumoren besteht erstmal eine gezielte und kausal wirksame Möglichkeit zur Verbesserung der Situation dieser Patienten.	
Die Bewertung eines putativen Zusatznutzens dieser Therapie gegenüber den bisherigen Behandlungsoptionen ist aus vielerlei	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Gründen schwierig, dennoch scheint es erforderlich, die biometrischsystematische Einschätzung des IQWiG im dahingehenden Nutzenbewertungsverfahren um einige Aspekte aus der klinischwissenschaftlichen Versorgungsrealität zu ergänzen.	
Konkret bezieht sich dies auf die folgenden Punkte:	
- Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
- Eignung der verfügbaren Studien für die Beurteilung eines etwaigen Zusatznutzens	
- Klinische Einschätzung zur Bedeutung von Bursosumab in der Versorgung von Patienten mit TIO, bei denen eine operativ-kurative Behandlung nicht möglich ist.	
Festlegung der zweckmäßige Vergleichstherapie: In der Regel erhält die überwiegende Mehrheit der Patienten mit TIO in der Zeit bis zu einer möglichen chirurgischen Resektion eine Substitution mit Phosphat und einem sogenannten aktiven Vitamin D Analogen. Sofern eine Operative Sanierung nicht möglich ist weil der Tumor nicht lokalisiert oder nicht reseziert werden kann, ist eine dauerhaft, im Prinzip lebenslange Substitutionstherapie erforderlich. Letztlich gibt es für diese Situation kein etabliertes und/oder wissenschaftlich hinreichend fundiertes Therapiekonzept. Bei der Gabe von Phosphat +/- Vitamin D handelt sich vielmehr um eine empirisch und auf pathophysiologischen Erwägungen entstandene Behelfsmaßnahme, deren Nutzen in jedem Einzelfall gegenüber	Für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wird auf Basis der vorliegenden Evidenz als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution sowie die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) empfohlen. Die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D soll zusätzlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus vermeiden. Auch gemäß der zugelassenen Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (sog. OTC-

Stellungnehmer: Lothar Seefried		
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
möglichen Risiken abgewogen werden muss. Diese gilt sowohl für die im Alltag sehr variablen Dosierungen und Abweichungen davon werden durchaus häufig beobachtet. Gerade eine langfristig Supplementation mit aktivem Vitamin D und Phosphat ist mit massiven Nebenwirkungen und möglichen Folgeschäden assoziiert, sodass eine solche Behandlung von den Patienten regelhaft nicht toleriert wird. Konkret geht die mehrfach tägliche Einnahme von Phosphat mit massiven gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere Flatulenz und Diarrhoen einher. Im längerfristigen Therapieverlauf besteht das Risiko der Entwicklung eines sekundären und letztlich nicht mehr steuerbaren tertiären Hyperparathyreoidismus und die Gefahr einer Nephrokalzinose. Gleichzeitig gibt es keine Daten die systematisch eine Verbesserung der Gesamtgesundheit der Betroffenen belegen würde, zumal die Phosphatspiegel aufgrund der nicht kausalen Ansatzes regelhaft wieder auf das Ausgangsniveau zurückfallen. Auch wenn die operationale Notwendigkeit der Festlegung einer Vergleichstherapie für das vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren verständlich erscheinen mag, so ist aus der klinischen Realität heraus doch zu konstatieren, dass es eine solche Stand heute nicht gibt.	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. In besonderen klinischen Situationen ist eine Phosphatsubstitution von Personen mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie 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 "Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie, in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht	
	lokalisiert werden können" eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Afacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	
Eignung der verfügbaren Studien für die Bewertung des (Zusatz-) Nutzens	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei	

Allgemeine Anmerkung

Tatsächlich ist mir dem Antikörper Burosumab eine kausale Behandlung der Hypophosphatämie bei nicht chirurgisch-kurativ adressierbaren phosphaturischen mesenchymalen Tumoren verfügbar. Die dahingehenden Studien, auf denen die dahingehende Zulassung beruht (Imanishi, Ito et al. 2021, Jan de Beur, Miller et al. 2021) stellen entsprechend auch die ersten prospektiven Daten für eine solche Therapiesituation dar. Der formale Kritikpunkt des Fehlens einer randomisiert verglichenen Kontrollgruppe reflektiert unmittelbar die oben dargelegte Schwierigkeit, dass eine standardisierte Vergleichstherapie nicht existiert und die Substitution sehr individuell und im Verlauf variabel gestaltet wird bzw. an verschiedenen Zentren auch andere Konzepte zum Einsatz kommen. Angesichts der Seltenheit und der gleichzeitigen klinischen Heterogenität ist es unter klinischen Erwägungen schlechterdings nicht möglich eine auch nur ansatzweise standardisierte Vergleichstherapie in einer solchen Studie umzusetzen. Zudem sind sich alle Behandler der Unzulänglichkeiten der Substitutionstherapie bewusst und es ist mit Blick auf die Pathophysiologie ethisch kaum vertretbar, einen Patienten in dieser Situation den Nachteilen einer Substitutionstherapie auszusetzen, wenn eine kausale und einer anderen Indikaton (XLH) bereits als sicher evaluierte Behandlungsoption besteht.

Klinische Einschätzung zur Bedeutung von Bursosumab in der Versorgung von Patienten mit TIO, bei denen eine operativ-kurative Behandlung nicht möglich ist.

Trotz des in den letzten Jahren zu beobachtenden Anstiegs der TIO Fallzahlen in der wissenschaftlichen Literatur aufgrund gesteigerter

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita). Crysvita wurde als Orphan Drug zugelassen und hat die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Allgemeine Anmerkung

Aufmerksamkeit und verbesserter diagnostischer Wege handelt es sich nach wie vor um eine sehr seltene Erkrankung. Als Therapie der Wahl ist nach wie vor die kurative chirurgische Resektion des ursächlichen Tumors anzusehen und aus der Sicht eines Chirurgen ist dies auch in der überwiegenden Mehrheit der Fälle möglich. Für den nach aktueller Datenlage und auch nach eigener empirischer Einschätzung verbleibenden niedrig-zweistellige Prozentsatz an Fällen stellt die nun verfügbare Behandlungsoption mit einem FGF-23 Antikörper aus Patientensicht einen klaren Gewinn dar. Dies schon allein deshalb, weil die mehrfach tägliche Phosphatgabe angesichts der massiven Begleiterscheinungen, der schlechten Steuerbarkeit und der zu befürchtenden Sekundärkomplikationen nicht dauerhaft realistisch umsetzbar ist. Insofern wird in der differentialtherapeutischen Abwägung zwischen einer Substitution mit Vitamin D Analoga und Phosphat gegenüber einer Behandlung mit 4-wöchigen s.c. Injektionen mit Burosumab wird faktisch wohl kaum ein mit dieser Entität erfahrener Behandler seine Patienten guten Gewissens zur erstgenannten Optionen drängen wollen.

Klinisch-empirisch erscheint der Zusatznutzen von Burosumab in dieser Behandlungssituation von daher kaum negierbar. Inwiefern man dies im aktuellen Nutzungsbewertungsverfahren berücksichtigt ist von daher eher eine Frage formaler Bewertungskriterien.

Nachdem von den Kostenträgern die Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzen regelhaft im Sinne einer vermeintlichen Nutzlosigkeit ausgelegt wird mit der Konsequenz, dass versucht wird den Betroffenen die Therapie zu verweigern, wäre es aus klinischer Sicht hilfreich und wünschenswert, wenn man sich im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren näher an der klinischen Realität

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden zulassungsbegründenden, offenen, einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vorgelegt. Die einarmigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Seefried

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

Literaturverzeichnis

Bosman, A., A. Palermo, J. Vanderhulst, S. M. J. De Beur, S. Fukumoto, S. Minisola, W. Xia, J. J. Body and M. C. Zillikens (2022). "Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases." <u>Calcif Tissue Int</u>.

Brandi, M. L., G. P. R. Clunie, P. Houillier, S. M. Jan de Beur, S. Minisola, R. Oheim and L. Seefried (2021). "Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO)." <u>Bone</u> **152**: 116064.

Hidaka, N., M. Koga, S. Kimura, Y. Hoshino, H. Kato, Y. Kinoshita, N. Makita, M. Nangaku, K. Horiguchi, Y. Furukawa, K. Ohnaka, K. Inagaki, A. Nakagawa, A. Suzuki, Y. Takeuchi, S. Fukumoto, F. Nakatani and N. Ito (2022). "Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance." J. Bone Miner Res **37**(8): 1479-1488.

Imanishi, Y., N. Ito, Y. Rhee, Y. Takeuchi, C. S. Shin, Y. Takahashi, H. Onuma, M. Kojima, M. Kanematsu, H. Kanda, Y. Seino and S. Fukumoto (2021). "Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia." J Bone Miner Res 36(2): 262-270.

Jan de Beur, S. M., P. D. Miller, T. J. Weber, M. Peacock, K. Insogna, R. Kumar, F. Rauch, D. Luca, T. Cimms, M. S. Roberts, J. San Martin and T. O. Carpenter (2021). "Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia." <u>J Bone Miner Res</u> **36**(4): 627-635.

Jerkovich, F., S. Nunez, Y. Mocarbel, A. Pignatta, N. Elias, H. Cassinelli, A. G. Diaz, C. Vigovich, M. C. Balonga, A. C. Cohen, G. Mumbach, S. Gonzalez, J. R. Zanchetta and M. B. Zanchetta (2021). "Burden of Disease in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia." <u>JBMR Plus</u> **5**(2): e10436.

Rendina, D., V. Abate, G. Cacace, L. D'Elia, G. De Filippo, S. Del Vecchio, F. Galletti, A. Cuocolo and P. Strazzullo (2022). "Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis." <u>J Clin Endocrinol Metab</u> **107**(8): e3428-e3436.

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Burosumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Januar 2023 von 12.09 Uhr bis 12.45 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende für die Firma Kyowa Kirin GmbH:

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Hellwig

Herr Dr. Maessen

Frau May

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für das Osteologie / Klinische Studieneinheit Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmender für das Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM): Universitätsklinikum Würzburg:

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldete Teilnehmende für die Firma Alexion Pharma Germany GmbH:

Frau Dr. Hauses

Frau Dr. Wacker

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für diejenigen, die das erste Mal in diesem Jahr zugeschaltet sind, noch alles Gute zum neuen Jahr. Wir hoffen auf weiterhin gedeihliche Zusammenarbeit und hoffentlich eine Verbesserung der weltpolitischen Rahmenbedingungen. Aber, sei's drum: Wir müssen auf alle Fälle weiterhin den Versuch unternehmen, in diesen Anhörungen und in der Zusammenarbeit die bestmöglichen Ergebnisse im Interesse der Patientenversorgung zu erreichen.

Wir sind jetzt bei der Anhörung Burosumab, ein Orphan mit einem neuen Anwendungsgebiet, aber mit einer Überschreitung der alten Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro. Deshalb haben wir hier als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 17. November des vergangenen Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin GmbH Stellung genommen hat. Als weiteres pharmazeutisches Unternehmen hat Alexion Pharma Germany GmbH Stellung genommen, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, und als klinische Einzelexperten haben Herr Dr. Seefried, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg, und Herr Professor Dr. Oheim vom Institut für Osteologie und Biomechanik vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Kyowa sind Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Frau May und Herr Dr. Hellwig zugeschaltet, ferner Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Dr. Seefried und Herr Professor Oheim sowie Frau Dr. Hauses und Frau Dr. Wacker von Alexion und Herr Dr. Rasch.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. – Herr Dr. Döß, bitte.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, erneut vor dem Gremium hier sprechen zu dürfen. Ich werde noch einmal kurz das Team vorstellen. Von Kyowa Kirin anwesend sind Herr Dr. Maessen, der die medizinische Abteilung bei uns vertritt, Frau May aus dem Payer Value & Patient Access-Team, also aus meinem Team, und Herr Hellwig, der uns bei der Dossiererstellung tatkräftig unterstützt hat. Mein Name ist Axel Döß; ich leite den Bereich Payer Value & Patient Access bei der Kyowa Kirin GmbH.

Mittlerweile ist es ja die insgesamt fünfte Anhörung zu Burosumab, wobei die letzten vier Anhörungen im Anwendungsgebiet XLH, also X-chromosomale Hypophosphatämie, stattgefunden haben. Heute wollen wir jedoch über den Nutzen von Burosumab in der Indikation tumorinduzierte Osteomalazie sprechen; im Folgenden werde ich hierfür die Abkürzung TIO benutzen.

Lassen Sie mich zu Beginn die Erkrankung als solche und die Schwere der Krankheitslast der Patienten noch einmal schildern, denn ich bin mir sicher, dass ein Großteil der Anwesenden bis zu diesem Verfahren aufgrund ihrer Seltenheit noch nichts über diese Erkrankung gehört hat. Die Ursache dieser sehr seltenen Multisystemerkrankung, die nahezu ausschließlich bei Erwachsenen auftritt, ist ein Tumor, der in den meisten Fällen gutartig ist und der ein Eiweiß, das sogenannte FGF23, in erhöhter Menge ausschüttet. Diese übermäßige Ausschüttung führt dazu, dass in der Folge über die Nieren Phosphat ausgeschieden wird, was zu einer verminderten Knochenmineralisierung bei diesen Patienten führt. Es entsteht also die namensgebende Osteomalazie, die durch eine Vielzahl schmerzhafter Frakturen und Pseudofrakturen gekennzeichnet ist. Weitere Symptome der TIO umfassen Muskel- und Knochenschmerzen, Fatigue und Muskelschwäche in all ihren Formen.

Anders als bei der XLH ist die TIO eben nicht genetisch bedingt, sondern tritt überwiegend im mittleren Lebensalter spontan auf und führt zu einer abrupten und drastischen

Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Dem folgt sehr häufig ein langer Zeitraum bis zur Diagnose.

Aufgrund dieses schweren Krankheitsbildes sind die Patienten in ihrer Mobilität, ihrer Lebensqualität und hinsichtlich der Teilnahme am aktiven Leben erheblich beeinträchtigt. Die einzig kurative Behandlung der TIO ist in den meisten Fällen eine vollständige Resektion des Tumors, die in den allermeisten Fällen auch schon nach wenigen Tagen zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Betroffenen führt. In sehr seltenen Fällen ist der Tumor aber eben nicht lokalisierbar oder auch nicht vollständig resezierbar. Für diese Patienten ist Burosumab angezeigt.

Mit weniger als circa 1.000 publizierten Fällen weltweit handelt es sich auch bei der TIO weiterhin um eine extrem seltene Erkrankung, eine sogenannte ultra-rare Disease. Daran ändert in diesem Fall letztendlich auch das Überschreiten einer monetären Grenze nichts.

Vor der Verfügbarkeit von Burosumab beschränkte sich die systemische Behandlung auf den Versuch, den Phosphatmangel durch die mehrmals tägliche orale Einnahme von Phosphat auszugleichen. Dadurch lässt sich jedoch der Phosphatmangel am Schluss nicht beheben; im Gegenteil: Eine Phosphatgabe stimuliert sogar die FGF23-Ausschüttung, fördert somit den Phosphatverlust und trägt zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung und auch ihrer Folgen bei. Die chronische Hypophosphatämie bleibt bestehen. Sie wird also nicht irgendwie geheilt oder zeigt sonstige Chancen der Verbesserung.

Darüber hinaus führen neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem die auftretenden therapieassoziierten Folgeerkrankungen wie Nephrokalzinosen und Hyperparathyreoidismus zu einer geringen Therapietreue und nicht selten auch zu einem Abbruch der Substitutionstherapie. Nach unserer Auffassung haben wir es also mit einer insuffizienten Behandlung zu tun, die den Krankheitsverlauf nicht modifiziert und schon alleine aufgrund der mit ihr verbundenen Risiken als nicht zweckmäßig einzustufen ist.

Mit Burosumab hingegen steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die den Krankheitsmechanismus der TIO direkt adressiert und langfristig auch die Symptomatik der Patienten verbessert. Burosumab bindet das krankheitsauslösende FGF23, neutralisiert dessen Aktivität und sorgt so dafür, dass der Verlust von Phosphat über die Nieren unterbunden wird. Darüber hinaus ist eine Burosumab-Therapie eben auch nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution assoziiert. Über die gesamte Studiendauer führt eine Behandlung mit Burosumab zur langfristigen Wiederherstellung der Serumphosphathomöostase und folglich auch zu einer deutlichen Reduzierung der über die Jahre bestehenden erheblichen Krankheitslast.

Anhand von validierten patientenrelevanten Endpunkten haben unsere Studien gezeigt, dass es durch die Burosumab-Therapie zu einer Abnahme der schwerwiegenden Osteomalazie kommt. Durch die verbesserte Knochengesundheit heilen aktive Frakturen und Pseudofrakturen ab, und die Neuentstehung wird ebenfalls verhindert. Der Knochenschmerz nimmt ab, die Mobilität verbessert sich, wodurch am Ende auch die Lebensqualität gesteigert und die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben wieder möglich gemacht wird. Es kommt also zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten Symptomatik, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann. Mit Burosumab steht also erstmals eine Therapie zur Verfügung, die die Erkrankung direkt adressiert. Der Wirkstoff verbessert durch seinen therapeutischen Zusatznutzen das Leben der TIO-Patienten nachhaltig.

Mit unseren Daten aus den beiden pivotalen Zulassungsstudien stehen erstmals auch prospektive Studien im Anwendungsgebiet zur Verfügung, die den therapeutischen Zusatznutzen von Burosumab aus unserer Sicht belegen. Es handelt sich um die bestverfügbare Evidenz. Wir plädieren daher an dieser Stelle nochmals dafür, diese Studien für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Ich danke Ihnen erst einmal für die Aufmerksamkeit für meine einleitenden Worte. Wir freuen uns jetzt auf eine anregende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Döß. Sie haben es ja gerade angesprochen, und in diese Richtung geht auch meine erste Frage an die Kliniker. Wir hatten als zweckmäßige Vergleichstherapie hier Phosphatsubstitution definiert, und Sie haben darauf hingewiesen, zu welchen möglichen Folgen dieser Ausgleich des Phosphatmangels führen kann, jenseits des Umstandes, so Ihre Ausführungen, dass er natürlich dann keine Heilung oder Sonstiges bewirken kann.

Deshalb zu Beginn meine Frage an die Praktiker: Wie werden Patientinnen und Patienten mit TIO in der klinischen Praxis behandelt? Ist dieser Ausgleich des Phosphatmangels der Standard, den wir auch als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hatten, oder gibt es da eben möglicherweise noch andere Prozeduren oder andere Interventionen? Diese Frage stelle ich, damit wir einfach, bezogen auf die zVT und dann die unterschiedlichen Ansätze, Klarheit haben. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe jetzt als Ersten, der die Hand gehoben hat, Herrn Seefried; dann hatte ich auch Herrn Oheim und Herrn Wörmann gesehen. – Herr Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Faktisch kann ich es bestätigen: Die Phosphatsubstitution ist das, was tatsächlich gemacht wird. Aber man muss ehrlicherweise sagen: Das ist nicht ernsthaft eine Therapie, sondern eher eine Behelfsmaßnahme – so würde ich es charakterisieren –, weil wir keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung haben. Insofern vergleicht man da schon ein bisschen Äpfel mit Birnen, wenn man eine gezielte FGF23-Inhibition damit vergleicht. Um es einfach einmal sehr plakativ auszudrücken: Jeder von uns, der in dieser Konferenz zugeschaltet ist, würde, wenn er in dieser Situation wäre und vor der Entscheidung zwischen einer Phosphatsubstitutionsbehelfsmaßnahme oder einer zielgerichteten Therapie stünde, sicherlich Letztere wählen.

Man muss dazu auch sagen, dass das ja nur eine Minderheit der Patienten betrifft; darauf kommen wir später noch, aber dessen muss man sich immer bewusst sein. Die primäre Therapie ist immer die Operation, und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle kann man diese Operation auch durchführen und damit kurativ behandeln. Nur für diejenigen, die übrigbleiben, hat man dann die Not, quasi entweder historisch die Behelfstherapie oder jetzt zukünftig hoffentlich eine zielgerichtete Therapie einsetzen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ja, dem kann ich mich natürlich nur anschließen. Wichtig ist, zu betonen, dass tatsächlich das Kritische ist, diese Tumoren, die sehr klein sein können, zu identifizieren. Es ist immer unsere größte Sorge, dass wir diese Tumoren finden und anschließend jemanden finden, der sie operiert, je nachdem, wo sie sind.

Wenn man diesen Tumor nicht findet bzw. nicht operieren kann, dann sind die Optionen leider schlecht; dann ist es so, dass wir eben den Patienten aktives Vitamin D und Phosphat geben, wobei die Patienten es oft eben aufgrund auch gastrointestinaler Beschwerden nicht so nachhaltig einnehmen können. Ebenfalls völlig richtig ist, dass eine Normalisierung des Phosphatlevels damit nicht gelingt. Wir bleiben also immer in der Hypophosphatämie, was hierbei ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus ist. Genauso ist es eben keine spezifische Therapie, aber Gott sei Dank ist das eben die absolute Ausnahme. Das betrifft wirklich wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann dem eigentlich nur zustimmen. Wir hatten im Vorfeld – das war letztes Jahr – im Rahmen der gutachterlichen Expertise schon die Frage von Ihnen bekommen und hatten uns da mit den Pädiatern aus der Sarkomschiene und den Experten aus dem Bereich der Erwachsenen zusammengesetzt und hatten es genauso

definiert, Phosphatsubstitution plus aktives Vitamin D – genauso hatten wir es auch formuliert –, und daran hat sich seitdem nichts geändert. Also kann ich dem nur zustimmen.

Vielleicht noch einmal zur Einordnung: Dies ist ein ganz seltenes Krankheitsbild. Wir finden ganz wenige in Deutschland, die solche Patienten im fortgeschrittenen Stadium schon behandelt haben; es gibt ein paar. Es ist ein ganz ungewöhnliches Phänomen aus dem Spektrum der Krankheit. Es kommt aus dem Bindegewebe und kann fast überall im Körper sein. Es gibt ein paar Kinder, die schon betroffen sind. Medianes Alter, so auch in Deutschland, liegt nach dem, was wir sehen, zwischen 45 und 50 Jahren. Männer und Frauen sind ungefähr gleich häufig betroffen.

Die meisten, die das in Deutschland schon gesehen haben, sagen: Relativ viele werden symptomatisch durch diese Paraneoplasie. Da wird auf einmal ein niedrigstes Phosphat gemessen, und dann wird oft erst der Tumor als solcher entdeckt, weil man danach sucht. Manchmal muss man sogar PET oder so etwas in Anspruch nehmen, um den Originaltumor zu entdecken. Also ausdrückliche Bestätigung: Die von Ihnen festgelegte Vergleichstherapie würden wir weiter im Nicht-Vorgriff auf das schon jetzt erhältliche Burosumab als solche ansehen. Bisher war das also die Vergleichstherapie, und so würden wir es auch beibehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen seitens der Bänke, der PatV oder Sonstiger? – Frau Groß vom GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe eine Nachfrage zur Beherrschung der Symptomatik durch die Substitution von Vitamin D und Phosphat. Der schriftlichen Stellungnahme der DGHO konnte ich entnehmen, dass bei den Patienten diese Symptomatik damit erfolgreich beherrscht werden kann. Das ist die zVT. Können wir davon ausgehen, dass bei den Patienten dann zumindest bei einem Teil oder doch in einem gewissen Grad die Symptomatik damit beherrscht werden kann? So konnte man das zumindest der Stellungnahme entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die DGHO war angesprochen, deshalb Herr Wörmann als Erstes und dann Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das kann damit beherrscht werden. Das Symptom, so ist initial gesagt worden, eben der sehr niedrige Phosphatspiegel, wird damit beherrscht. Das große Problem ist – das wurde sowohl von den Pädiatern als auch von unseren Spezialisten für Sarkome bei Erwachsenen genannt –, dass es eine relativ hohe Incompliance dadurch gibt, dass diese Präparate schlecht verträglich sind und eine geringe Adhäsion da ist. Das heißt, in verschiedensten Altersgruppen lassen es die Patienten, weil die gastrointestinalen Nebenwirkungen so beträchtlich sind, sodass es da pragmatisch leider eine Lücke gibt, dass es zwar formal funktioniert, es aber für viele eine wohl nicht akzeptable Therapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. In diese Richtung gingen ja eben auch schon die Ersteinlassungen von Herrn Seefried und von Herrn Oheim. – Jetzt Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ich wollte nur ergänzend sagen: Das klingt ein bisschen pauschal. Wie gesagt, wir reden über sehr individuelle Einzelfälle. Ich habe einen Patienten, bei dem das gut funktioniert, der mit aktivem Vitamin D und Phosphat wirklich gut zurechtkommt. Er ist nicht beschwerdefrei, aber viel besser als vorher. Aber wir betreuen auch andere Patienten, die eben multilokuläre Tumoren haben, und sie sitzen trotz der konventionellen Therapie weiterhin im Rollstuhl. Also, Sie bekommen sie nicht zurück ins Leben, solange Sie diesen Tumor nicht wegkriegen bzw. das Phosphat normalisieren, und das erreichen Sie mit der konventionellen Therapie nicht. Eine generelle Aussage, mit der konventionellen Therapie lasse sich die Symptomatik der TIO in jedem Fall beherrschen, stimmt also aus meiner Sicht nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wenn ich das richtig verstehe, Herr Oheim, sagen Sie: Selbst wenn der Patient sich compliant verhält, selbst wenn er die empfohlenen Dosen in sich aufnimmt, wird das eben nicht erreicht.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Es wird besser, aber Sie kriegen sie nicht schmerzfrei. Wie gesagt, ich habe Patienten, die ich noch nicht einmal aus dem Rollstuhl bekomme, die also weiterhin massiv eingeschränkt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte eben, als Herr Seefried am Anfang eingeführt hatte, auch dieses Compliance-Moment dann so im Vordergrund gesehen. Aber das ist jetzt eine wichtige Differenzierung. – Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Tatsächlich, die Phosphatsubstitution funktioniert klinisch auch bei guter Adhärenz nur inkonsistent, mal besser, mal schlechter, aber nicht wirklich verlässlich, und im Hinblick auf die Pathophysiologie und den Phosphatverlust kann sie gar nicht funktionieren. Das heißt, der Phosphatverlust persistiert natürlich; der renale Phosphatverlust wird damit nicht adressiert. Das heißt, wir haben in einem Eimer ein Loch, und da geht permanent Phosphat verloren. Wir versuchen permanent oben hineinzukippen, aber das Loch in diesem Eimer wird damit nicht gestopft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann noch mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nicht, dass wir jetzt hier einen Dissens kreieren, den wir meines Erachtens nicht haben. Wir reden wirklich über Einzelfälle. Es gibt einzelne Personen, einzelne Ärzte, die einzelne Patienten betreut haben, und ich glaube, daraus resultiert das, was hier als Dissens erscheint. Wir haben wahrscheinlich kein einheitliches Krankheitsbild. Da kommen das Alter der Patienten und eben auch die Dauer der Symptomatik mit hinein. Wir würden also sicherlich nicht unterschreiben, dass alle Patienten mit Phosphat gut eingestellt werden. Ich hoffe nicht, dass unsere Stellungnahme so gelesen wird; dann hätten wir nicht sorgfältig durchgeschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, die Frage ist beantwortet. – Ich habe noch eine Nachfrage zu weiteren Maßnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Groß: Die Frage ist: Gibt es denn im Behandlungsspektrum noch weitere Maßnahmen außer der Substitution, die gegebenenfalls im Rahmen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Rolle spielen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Wie gesagt, das sind ganz individuelle Fälle. Beispielshalber angenommen, ich habe den Fall eines Patienten mit Verdacht auf TIO, kann aber den Tumor nicht lokalisieren, dann werde ich ihn eben mit der konventionellen Therapie bestmöglich managen – aktives Vitamin D und Phosphat – und regelmäßig die Diagnostik wiederholen, also tatsächlich alle ein, zwei Jahre ein PET-CT wiederholen, um diesen Tumor zu finden.

Wenn es ein multilokulärer Befall ist, dann kann ich auch überlegen, ob ich mich dem Tumor, wenn ich ihn nicht operativ entfernen kann, anders nähern kann, also mit Thermoablation oder Bestrahlung. Es gibt Ansätze mit Chemotherapien, mit FGFR1-Rezeptoren; sie haben sich nicht bewährt. Es gibt jetzt auch andere Ansätze, die in diese Richtung gehen. Aber es gibt tatsächlich keine konventionelle Dauertherapie. Außerdem sind diese anderen Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen bis zur Ausprägung von akuter myeloischer Leukämie etc. behaftet. Konventionelle Therapie ist eben tatsächlich, das Phosphat und das aktive Vitamin D zu geben

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Genau; da ist auch nicht viel hinzuzufügen. Andere Medikamente nimmt man nur, um quasi die Begleitphänomene bestenfalls noch irgendwie zu kompensieren und einen Kalziumverlust zu mitigieren, der sich im Kontext eines Hyperparathyreoidismus entwickelt. Aber das hat nichts mit der eigentlichen Behandlung der Erkrankung zu tun, sondern nur mit der Behandlung von Komplikationen, die sich aus der Langzeitphosphatsubstitution ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich wollte eigentlich in die ähnliche Richtung fragen, wie Frau Groß das getan hat. Ich nehme jetzt einfach mit: Natürlich sucht man primär nach dem Tumor, um ihn zu eliminieren. Aber wenn das nicht gelingt und wenn Phosphat nicht geeignet ist, gibt es keine weitere medikamentöse Therapie, die man ansetzen könnte. Das habe ich so mitgenommen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe heftiges Nicken und protokolliere das sowohl bei Herrn Wörmann als auch bei Herrn Oheim und bei Herrn Seefried.

Also, ich habe Sie eben so verstanden: In manchen Fällen wird dann eben etwas getan, um die Begleiterscheinungen der Substitutionstherapie zu beseitigen, und zudem hat es experimentell Versuche gegeben, dem Tumor zu Leibe zu rücken. Da gibt es aber, so sage ich zurückhaltend, eingeschränkt positive oder, um das mit der gebotenen Offenheit darzustellen. überwiegend negative Erfahrungen. Aber da gibt es keinen Goldstandard, sondern man ist im Prinzip auf die Phosphatersatztherapie und das Management der daraus resultierenden Nebenwirkungen angewiesen. – Okay.

Frau Bickel, dann haben wir das? – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, eine Anmerkung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt deutlich mehr Teilnehmer in der Anhörung als Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie kann es sein, dass man so lange suchen muss, bis man dann überhaupt einmal den Primarius oder den Tumor irgendwie lokalisiert?— Herr Oheim und Herr Seefried.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Tatsächlich liegt es an Folgendem, was Herr Wörmann auch schon gesagt hat: Die Patienten werden eigentlich durch den jahrelangen Phosphatmangel symptomatisch. Diese Tumoren sind hochspezifisch und produzieren letztlich ein Hormon, und da reichen eben extrem geringe Dosen, um diesen ganzen Phosphatstoffwechsel durcheinanderzubringen. Darum sind diese Tumoren so klein. Man sieht sie nicht; wenn man ein Ganzkörper-MRT macht, sind sie oft einfach viel zu klein. Deswegen dauert die Diagnostik so lange. Die Patienten brauchen Jahre, bis sie diagnostiziert werden. Weil viele Leute das niedrige Phosphat ignorieren, kommt da ganz viel zusammen. Erst dann, wenn sie mit 40 Jahren Frakturen bekommen, wundern sich alle und gehen dem einmal nach. Wie gesagt, das Hormon ist in niedrigsten Dosen extrem wirksam, die Tumoren sind sehr klein, und der Tumor ist gar nicht das Problem, sondern das, was er produziert, dieses FGF23.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ganz kurz vielleicht noch ergänzend: Die Diagnostik hat sich tatsächlich über die letzten Jahre etwas verfeinert. Das heißt, wir finden inzwischen etwas mehr von diesen Tumoren. Es ist nicht ganz so selten, wie wir historisch dachten. Aber umgekehrt sind wir auch in der Lage, mehr Tumoren zu finden, die man dann auch operieren kann. Das heißt, die Fallzahl in der Weltliteratur hat sich in den letzten zehn Jahren sicherlich erheblich gesteigert, weil die Diagnostik besser wurde. In dem Moment, da jemand dieses

niedrige Phosphat bemerkt, das FGF23 misst, kommt man auch relativ rasch auf die richtige Spur. Trotz allem bleibt es eine sehr seltene Erkrankung; aber man kann die Tumoren durchaus in der überwiegenden Zahl der Fälle finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, ich habe außer dieser Lernfrage immer noch keine weiteren Fragen. – Frau Groß noch einmal.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage zur Dosierung. In diesem Anwendungsgebiet kann die Maximaldosis doch deutlich höher sein als bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie; denn der Pathomechanismus ist ja nicht so unterschiedlich. Gibt es dafür eine Erklärung? Können Sie da auch aus der klinischen Erfahrung sagen, dass die Dosierung da höher geht? An den pU geht die Frage, ob es dafür auch eine Erklärung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ich wollte nur kurz sagen, dass es klinische Erfahrung es noch nicht so richtig geben kann. Ich habe tatsächlich eine Patientin, die das bekommt, die aber mit einer vergleichbaren Dosis zurechtkommt.

Klar ist, dass die FGF23-Level bei dieser Tumorerkrankung viel, viel höher sind als bei XLH. Bei der Tumorerkrankung haben wir Werte, die bis zu zehnmal so hoch sind, wie wir das von XLH-Patienten kennen. Zudem hängt es natürlich mit der Tumorlast zusammen: Wie viel Tumormasse ist da, wie viel FGF23 wird produziert?

Ob man das braucht, das kann ich jetzt nicht sagen, aber die Möglichkeit, die Dosis zu variieren, ist in jedem Fall von Vorteil. Wir kennen es auch bei XLH-Patienten, dass die Erwachsenen bei dieser Dosis alle vier Wochen am Ende dieses Zeitraums durchaus merken, dass die Wirkung nachlässt. Es ist meines Erachtens also eine gute Strategie, dass man das zweiwöchentlich und in höherer Dosis geben kann. Ich glaube aber auch, dass das viele vermutlich nicht brauchen, zumindest, wenn der Tumor nicht maligne und die Tumorlast nicht sehr, sehr hoch ist. Das ist aber ein Gefühl, weil ich das nicht belegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich glaube, die Dosisspannweite ergibt sich einfach auf Grundlage der Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden. Man muss auch Folgendes sagen, und das ist vielleicht der wichtigere Punkt: Man startet mit einer deutlich niedrigeren Dosis. Meine Erfahrung mit Patienten, bei denen ich das off-label gemacht habe, ist: In Einzelfällen brauchen wir die XLH-übliche Dosierung von einem Milligramm. Ich habe aber auch Patientinnen, die mit weniger zurechtkommen. Ich musste bisher noch nie darüber hinaus eskalieren.

Wie Herr Professor Oheim schon sagte, kann es im Einzelfall – wenn die Tumorlast hoch ist, wenn die FGF23-Menge, die produziert wird und abgefangen werden muss, hoch ist –, sein, dass man darüber hinaus dosieren muss. Meines Erachtens werden wir in der breiten Masse – "Masse" ist immer gut –, bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eher sogar ein bisschen unter dieser Dosis bleiben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist fast dasselbe: Eine Patientin, die uns jetzt im Rahmen der Umfrage in der Fachgesellschaft angetragen wurde, hat offensichtlich auch eine niedrigere Dosis bekommen. Insofern kann ich das direkt unterstützen. Aber ich glaube, wir kriegen da keine Regel hinein. Der wichtige Punkt ist eher: Es ist offensichtlich fast Konsens, ohne dass es in einer Leitlinie steht, individuell die Dosis so anzupassen, dass die entsprechende klinische Symptomatik beherrscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döß bitte für den pU.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Ich möchte die Frage, was die Dosierung angeht, einfach noch mal aufnehmen und sie an meinen Kollegen Herrn Maessen weiterleiten, der sich sehr intensiv mit den Studien beschäftigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl. – Herr Maessen, bitte.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): In den Zulassungsstudien – das darf man bei der ganzen Geschichte nicht vergessen – war eine Titrationsphase von 16 Wochen inkludiert, während der eben, ausgehend von einem sehr niedrigen Niveau, in Abhängigkeit von der Phosphatresponse auftitriert werden konnte. Das ist bei vielen Patienten, so wie das bereits beschrieben worden ist, schon unterhalb der Dosierung, die für die XLH gegeben wird, durchaus wirksam, bei einigen wenigen Patienten aber nicht. Das ist auch der Grund für die EMA gewesen, da die Dosisspannweite so hoch anzusetzen. Im Durchschnitt war die Dosis nach der Titrationsphase bei 0,8 mg/kg alle vier Wochen; das ist unterhalb der Dosis für erwachsene XLH-Patienten, die bei 1 mg/kg liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Darstellung. – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe keine weiteren Fragen. – Herr Dr. Döß, dann haben Sie noch einmal das Wort, um zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Wir haben uns jetzt in der letzten Dreiviertelstunde noch einmal intensiv ausgetauscht. Die Fragen richteten sich hauptsächlich an die Kliniker, weil es um das Thema der zVT und das Thema der Dosierung ging.

Aus unserer Sicht ist das klar geworden, was die Epidemiologie angeht. Herr Wörmann hat auch noch einmal gesagt, dass wahrscheinlich in der Anhörung jetzt mehr Patienten sitzen, als mit TIO wahrscheinlich draußen in Deutschland vorhanden sind. Daran sieht man ganz klar, dass die TIO wirklich eine ultra-rare Disease ist, also eine extrem seltene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Wörmann gesagt hat, mehr Teilnehmer als TIO-Patienten.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, der eine oder andere mag Patient sein, aber vielleicht beim Zahnarzt. – Okay. Ich wollte nur dokumentieren, dass ich zuhöre.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Nein, alles gut; davon gehe ich auch aus, Herr Hecken, gar keine Frage.

Betroffen sind vor allen Dingen Menschen im mittleren Alter; das haben wir jetzt auch noch einmal gehört: 50 Jahre ist im Schnitt das Alter bei Diagnose. Wir haben darüber gesprochen, dass Patienten, deren Tumor nicht lokalisierbar oder kurativ rezesierbar ist, aufgrund der unzureichenden verfügbaren Behandlungsoptionen eben einen enormen hohen Leidensdruck haben; der Therapiebedarf ist dementsprechend auch weiterhin groß.

Mit Burosumab ist also erstmals ein Wirkstoff verfügbar, der den Pathomechanismus der TIO nachhaltig adressiert und das Potenzial hat, die Serumphosphathomöostase auch langfristig wiederherzustellen. Aufgrund der Gabe von Burosumab kommt es bei den betroffenen Patienten zu einer langfristigen Verbesserung der gesamten TIO-Symptomatik. Dank der verbesserten Knochengesundheit, die diese Patienten dann erfahren, heilen die unzähligen Frakturen und Pseudofrakturen aus; die Neuentstehung von Frakturen wird mit der Therapie durch Burosumab unterbunden. Weiterhin kommt es zur Abnahme der Knochen- und Muskelschmerzen.

Dadurch steigert sich die Mobilität dieser Patienten, die Leistungsfähigkeit und damit letztendlich die aktive Teilnahme dieser Patienten am alltäglichen Leben: Sie sind auch wieder sozial integriert in die Gemeinschaft. Das gute Nebenwirkungsprofil von Burosumab unterstreicht dabei erneut die Sicherheit des Wirkstoffs und zeigt, dass Burosumab einen wirklichen Fortschritt in der Therapie dieser Patienten darstellt.

Die durchgeführten prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab stellen im Anwendungsgebiet die beste und vor allen Dingen die einzige Evidenz dar. Daher plädieren wir auch noch einmal wirklich ganz eindringlich dafür, dass die Studien für die Nutzenbewertung eben auch zu berücksichtigen sind. Die Studien belegen das, was auch die EMA mit der Zulassung letztlich bestätigt hat: Burosumab hat einen klinischen Zusatznutzen für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Döß, an Sie und an Ihr Team. Herzlichen Dank an Professor Wörmann, Professor Oheim und Herrn Dr. Seefried, dass Sie uns die gestellten Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was jetzt in der letzten nunmehr Dreiviertelstunde hier diskutiert worden ist, zu wägen haben.

Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich wünsche denjenigen, die heute Nachmittag nicht mehr bei den weiteren Anhörungen dabei sind, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:45 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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-115 Burosumab

Stand: Juni 2021

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

Burosumab

[FGF23-assoziierte Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO)]

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 der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO) <i>siehe Übersicht II</i> : Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	
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.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)		
Zu bewertendes A	rzneimittel:		
Burosumab M05BX05 Crysvita [®]	(bereits zugelassen: Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.) Neues Anwendungsgebiet laut Zulassung: Crysvita wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, 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)		
Kaliumdihydrogen phosphat/Natrium monohydrogen-phosphat-Dihydrat	 Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. (Stand FI: Februar 2018) 		

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
G04BC Reducto®-spezial		
Vitamin-D		
Calcitriol A11CC04 Decostriol®	Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis, eine schwere, auf Vitamin D nicht ansprechende Form der Englischen Krankheit) (Stand FI: Februar 2020)	
Alfacalcidol A11CC03 Tevacidol®	Knochenerweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie- Syndrom. Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Tevacidol dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Stand Juni 2021



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-115 (Burosumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 19. Mai 2021



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien	5
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	
Referenzen	12



Abkürzungsverzeichnis

ANED alive with no evidence of disease

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

EBRT external beam radiation therapy

ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HR Hazard Ratio

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

NICE National Institute for Health and Care Excellence

PMT phosphaturic mesenchymal tumor

PMTMCT phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type

PRRT peptide receptor radionuclide therapy

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SSTR somatostatin receptor

TIO tumor-induced osteomalacia

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization



1 Indikation

Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.04.2021 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 167 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, wurde insgesamt 1 Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Shah R et al., 2019 [1].

Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review

Fragestellung

To describe a single-center experience with tumor-induced osteomalacia (TIO) involving the head and neck region followed by a comprehensive clinically oriented review of world literature for the same.

Methodik

Population:

TIO in head and neck region

Intervention/ Komparator: keine Einschränkung

Endpunkte: keine Einschränkung

Recherche/Suchzeitraum:

- original and review articles in PubMed till June 2019
- terms 'Tumour-Induced Osteomalacia', 'Oncogenic Osteomalacia', and 'Phosphaturic Mesenchymal Tumour'
- secondary search for relevant publications by handsearching through the reference lists of selected publications



Qualitätsbewertung der Studien: keine

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 163 index cases from 109 publications (cohort 2)
- cohort 1: 7 patients attending Department of Endocrinology, KEM Hospital, Mumbai who were diagnosed with TIO from January 2005 till August 2018

Charakteristika der Population:

- Cohort 1:
 - o four males and three females
 - o mean age of 42.7 ± 10.6 years
 - o tumors were located in paranasal sinuses (n = 3), maxilla (n = 2), and intra-cranially (n = 2).
 - \circ All patients presented with bone pain and muscle weakness, while pathologic fractures (n = 4) and local symptoms (n = 5) were present in majority of patients.
 - Histopathologic findings revealed phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type (PMTMCT) in four patients, while the remaining three patients had PMT-OF (ossifying fibroma like), hemangiopericytoma, and odontogenic fibroma
- Cohort 2:
 - o mean age was 46 ± 14 years
 - o equal male:female ratio
 - o reported frequency of tumor sites, in descending order, are paranasal sinuses, mandible, intracranial, maxilla, oral cavity and others
 - o half the patients (44.1%) had evident local symptoms. Bone pain and muscle weakness were most commonly reported. Late complications of hypophosphatemia such as fractures (61%) and bony deformities including kyphosis/scoliosis with resultant height loss (25.7%) were seen in a significant number of patients.
 - o Four patients had metastatic disease with lymph node and/or lung metastasis.
 - Histopathologically, PMTMCT (48.7%) remains the most commonly reported tumor type followed by hemangiopericytoma (22.7%), PMT (phosphaturic mesenchymal tumor) of mixed epithelial and connective tissue type (9.4%), giant cell tumor (3.1%) and odontogenic fibroma (3.1%).

Qualität der Studien:

• Die Studienqualität wurde von den Autoren nicht bewertet. Da es sich um Fallberichte und Fallserien handelt, wird die Qualität als niedrig eingeschätzt.

Studienergebnisse:

- Cohort 1:
 - Three patients were cured with initial surgery, while four had persistent disease. No recurrence was documented in patients cured initially (n = 3) over a mean follow-up of 17 months. Out of four patients with persistent disease, one patient was cured with repeat surgery only, two patients were cured with repeat surgery and external beam radiation therapy (EBRT), and one has stable disease after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).
- Cohort 2:



- o primary treatment modality was surgery in most patients (97.5%)
- o Two patients with intracranial tumors, who declined surgery, were treated with primary EBRT.
- o Also, two patients received immediate post-operative EBRT for prevention of recurrence due to fear of incomplete tumor removal.
- Out of 148 patients for whom outcome data were available; 119 patients had complete initial response to surgery, 20 patients had persistent disease and 9 patients had recurrence as defined by worsening of post-operatively documented normal biochemistry over a variable period of 2–204 months.
- Patients with persistent/recurrent disease (n = 29) were predominantly managed with surgery (65.3%) and/or radiotherapy (30.7%). Among these patients 11 were reported to be alive with no evidence of disease (ANED) and remaining patients were managed with phosphorus supplements with/without other treatment modalities.

<u>Discussion: Persistent/recurrent disease</u>

Persistent/recurrent disease signifies failure of complete resection of the tumor after primary excision. ... After anatomic imaging to confirm the site of tumor recurrence, reexploration of the surgical site along with attempted enbloc removal remains the preferred approach. Out of eleven patients with persistent/recurrent disease who have ANED on follow-up, eight have been treated with re-surgery alone.

In persistent cases multiple re-surgeries, radiotherapy, cinacalcet and octeotride have been used with limited success. Seufert et al. reported a patient with left thigh TIO localized on octreotide scinitigraphy having complete resolution of phosphaturia and normalization of serum phosphorus with $50-100 \mu g$ of octreotide thrice a day in preoperative setting (125). However, this initial success has not been replicated in subsequent studies (34, 126). Extrapolating from patients with hypoparathyroidism with elevated FGF-23 and serum phosphorus levels, Gellers et al. advocated for the use of cinacalcet in the treatment of TIO (127). But development of hypercalciuria and hypocalcemia limits the use of cinacalcet in this cohort. Disease stability with dasatinib has been reported (55). As these tumors also express SSTR, PRRT remains a potentially useful option in tumors showing Krenning III/IV uptake on 68Ga-DOTATATE PET/CT (113). It has been more than a decade of successful utilization of two radiopeptides 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE for treatment of advanced neuroendocrine tumors (NETs) (128). After binding to SSTR these peptides are internalized in tumor cells and the released breakdown products in lysosomes mediate radioactivity-induced local damage (128). Apart from our case, we could not find any other experience with PRRT in TIO literature. In patients with persistent disease, treatment with oral phosphate supplements and calcitriol is continued for symptomatic improvement.



Table 3 Summary of literature review.

Parameter	Value	No. of patients with available data
Age (years) (mean ± s.p.)	46±14	160
Sex	81:81	162
Location of tumor % (no.)		163
Paranasal sinuses	43.7 (76)	
Mandible	21.5 (34)	
Intracranial	11.8 (19)	
Maxilla	9 (13)	
Oral cavity	6.2 (10)	
Skull	1.2 (2)	
Parotid	1.3 (2)	
Posterior neck	1.3 (2)	
Cervical vertebra	1.3 (2)	
Infratemporal fossa	0.7 (1)	
Mastoid antrum	0.7 (1)	
Thyroid	0.7 (1)	
Local symptoms % (no.)	44.1 (49)	111
Hypophosphatemic symptoms		
Muscle weakness % (no.)	77.9 (106)	136
Fractures % (no.)	61.2 (68)	111
Bone pains % (no.)	100 (142)	142
Bony deformities % (no.)	25.7 (27)	105
Duration of symptoms (months), median (IQR)	36 (24-72)	139
Biochemical profile	(,	
S. Calcium (mg %) (mean ± s.p.)	8.9±0.5	87
S. Phosphorus (mg %) (mean ± s.p.)		
Pre-op	1.4±0.4	119
Post-op	3±0.7	62
S. Alkaline phosphatase (U/L) (median (IQR))	313 (200-420)	95
TMP/GFR (median (IQR))	0.9 (0.6-1.3)	39
TRP (median (IQR))	61 (46.2–72.2)	21
PTH (pg/mL) (median (IQR))	55.9 (39.3–83.7)	73
1,25 (OH)2 vitamin D3 (pg/mL) (median (IQR))	18 (8.2-26.2)	46
FGF-23 (Pre-op) (median (IQR))	(
X ULN	3.6 (1.8-6.8)	55
C-terminal (Ru/mL)	573 (234-1058)	33
Intact (pg/mL)	256 (131-393)	22
FGF-23 (Post-op)	,	
C-terminal (Ru/mL)	69.3 (36.5-138)	18
Intact (pg/mL)	14 (5.9-50)	15
Tumor size (cm) (median (IQR))	2.5 (1.8-3.2)	70
Localization imaging % (no.)	2.5 (1.5 5.2)	131
History and PE	16.7 (22)	
X-ray	2.3 (3)	
CT scan	25.9 (34)	
MRI	10.6 (14)	
Octreotide scintigraphy	20.6 (27)	
FDG-PET/CT	8.4 (11)	
Ga-DOTA-based PET/CT	11.4 (15)	
Selective venous sampling of FGF-23	3.8 (5)	
Primary modality of treatment % (no.)		160
Surgery	97.5 (156)	
Radiation therapy	1.2 (2)	
Combined surgery + radiation therapy	1.2 (2)	
Complete response to primary treatment % (no.)	80.4 (119)	148
Persistent disease % (no.)	13.5 (20)	148
Follow-up (months)	13 (5.2–36)	108
Recurrence % (no.)	7 (9)	128
Time to recurrence (months) (range)	2–204	120
12 / econtende (monara) (range)	2-204	



Parameter	Value	No. of patients with available data
Site wise persistence/recurrence % (no./no.)		
Paranasal sinuses	14.4 (7/4)	76
Mandible	17.6 (6/0)	34
Intracranial	36.8 (4/3)	19
Maxilla	7.6 (1/0)	13
Oral cavity	33.3 (1/2)	10
Thyroid	100 (1)	1
Secondary modality of treatment % (no.)		26
Surgery	65.4 (17)	
RT	30.8 (8)	
Chemotherapy	7.7 (2)	
Cinacalcet	7.7 (2)	
Octreotide	7.7 (2)	
Radiofrequency ablation	3.8 (1)	
PRRT	3.8 (1)	
Others	3.8 (1)	
Metastasis % (no.)	2.7 (4)	148
Histopathology % (no.)		158
PMTMCT	48.7 (77)	
PMT ossifying fibroma like	1.3 (2)	
PMT mixed epithelial and connective tissue type	9.5 (15)	
Malignant PMTMCT	3.2 (5)	
Hemangiopericytoma	22.8 (36)	
Giant cell tumor	3.2 (5)	
Odontogenic fibroma	3.2 (5)	
Glomangiopericytoma	2.5 (4)	
Malignant schwannoma	0.6 (1)	
Meningioma	0.6 (1)	
Salivary basal cell adenoma	0.6 (1)	
Ameloblastic fibrosarcoma	0.6 (1)	
Primitive mesenchymal tumor	0.6 (1)	
Arteriovenous hemangioma	0.6 (1)	
Spindle cell tumor with PMT features	0.6 (1)	
Cellular non-descript	0.6 (1)	
Chronic inflammatory tissue with fibrosis and epithelial cell rests	0.6 (1)	

Anmerkung/Fazit der Autoren

Whenever complete excision is not achieved, repeat surgical excision is recommended for accessible disease burden. In inoperable cases, radiotherapy, PRRT and medical management are suitable alternatives which should be decided by a multidisciplinary team on an individual basis.

Kommentare zum Review

Die Publikation erfüllt die Anforderung eines systematischen Reviews nicht, da keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt wurde. Weitere Limitation sind in eingeschränkten Suche in nur einer DB und der fehlenden Definition von detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien zu sehen.



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021) am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	[mh rickets]
2	(osteomalacia OR rickets OR rachitis):ti,ab,kw
3	[mh Hypophosphatemia]
4	(Hypophosphatemia* OR (Hypo NEXT phosphatemia*) OR Hypophosphataemia* OR (Hypo NEXT phosphataemia*)):ti,ab,kw
5	[mh Mesenchymoma]
6	(Mesenchymoma*):ti,ab,kw
7	(phosphaturic AND mesenchymal):ti,ab,kw AND (tumor* OR tumour*):ti,ab,kw
8	{OR #1-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date Between Apr 2016 and Apr 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	rickets[mh] OR Oncogenic osteomalacia[Supplementary Concept]
2	Osteomalacia[tiab] OR rickets[tiab] OR rachitis[tiab]
3	Hypophosphatemia[mh] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab]
4	Mesenchymoma[mh] OR Malignant mesenchymal tumor[Supplementary Concept]
5	Mesenchymoma*[tiab]
6	phosphaturic[tiab] AND mesenchymal[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])
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



#	Suchfrage
	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[twa] OR pooled data[tw] OR unpublished[twa] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[twa] OR papers[twa] OR datasets[twa] OR trials[tiab] OR meta-analy*[twa] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[twa] OR pmcbook)) NOT (letter[twast] OR newspaper article[twast]) OR Technical Report[twast]) OR (((((trials[tiab] OR 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 (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR ((((review*[tiab])) OR overview*[tiab])) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	rickets[mh] OR Oncogenic osteomalacia[Supplementary Concept]
2	Osteomalacia[tiab] OR rickets[tiab] OR rachitis[tiab]
3	Hypophosphatemia[mh] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypophosphatemia*[tiab]
4	Mesenchymoma[mh] OR Malignant mesenchymal tumor[Supplementary Concept]
5	Mesenchymoma*[tiab]
6	phosphaturic[tiab] AND mesenchymal[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT]: "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



Referenzen

1. Shah R, Lila AR, Jadhav RS, Patil V, Mahajan A, Sonawane S, et al. Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review. Endocr Connect 2019;8(10):1330-1353.

Stand: 25.05.2021

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-115

Kontaktdaten

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der "Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter"? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter, ist eine optimale supportive Behandlung (Best Supportive Care) unter Berücksichtigung der Substitution von Phosphat und der Gabe von aktivem Vitamin D.

Stand des Wissens

Die Tumor-induzierte Osteomalazie ist eine seltene Paraneoplasie [1-4]. Eine Ursache ist die Überexpression des Fibroblast Growth Factors 23 (FGF-23). Hohe Serum- oder Plasmaspiegel von FGF-23 wurden erstmals im Jahr 2003 bei Patienten mit onkogener Osteomalazie nachgewiesen [5]. Der Pathomechanismus entspricht dem von Patienten mit hereditärer, hypophosphatämischer Osteomalazie, bei denen autosomal dominante Mutationen im FGF-23 Gen nachgewiesen wurden [6, 7].

Ursache dieser Paraneoplasie sind in der Regel kleine, gutartige, mesenchymale Tumore in Knochen oder Weichgewebe, die überall im Körper auftreten können [4, 5]. Sie sind molekulargenetisch durch den Nachweis unterschiedlicher Genfusionen mit Beteiligung von FGFR- und Fibronektin-Genen charakterisiert. Am häufigsten ist die Genfusion FN-FGFR1 bei etwa 40% der Tumore [8, 9].

Stand: 25.05.2021

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch die Paraneoplasie, d. h. Knochenschmerzen, Frakturen aufgrund der Osteomalazie, und Muskelschwäche. Die Patient*innen haben eine ausgeprägte Hypophosphatämie aufgrund der FGF-23-induzierten Phosphaturie. In der Labordiagnostik werden neben den Parametern des Phosphat- und des Calcium-Stoffwechsels die Spiegel von FGF-23 bestimmt.

Entscheidend für die Therapie ist die Lokalisation des Primärtumors. Standard der Therapie ist die chirurgische Resektion. Bei kritischen Lokalisationen können andere Tumor-ablative Verfahren eingesetzt werden.

Bei Patient*innen ohne kurative Resektionsmöglichkeit oder erfolgloser Lokalisation des mesenchymalen Tumors besteht die Therapie aus der Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D. Hiermit kann die Symptomatik erfolgreich beherrscht werden. Neue therapeutische Ansätze basieren auf dem Einsatz von Anti-FGF-23 oder Anti-FGFR-Antikörpern.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung "der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter" die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Nein

Referenzen

- Drezner MK, Feinglos MN: Osteomalacia due to 1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol deficiency. Association with a giant cell tumor of bone. J Clin Invest 60:1046–1053, 1977. DOI: 10.1172/JCI108855
- 2. Minisola S, Peacocck M, Fukumoto S et al.: Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers 3:17044, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.44
- 3. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT: Tumor-induced osteomalacia. Bone Reports 7:90-97, 2017. DOI: 10.1016/j.bonr.2017.09.002
- 4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M et al.: Tumor-induced osteomalacia. Calcif Tissue 108:128-142, 2021. DOI: 10.1007/s00223-020-00691-6
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al.: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 348(17):1656–1663, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa020881
- 6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 26:345–348, 2000. DOI: <u>10.1038/81664</u>
- Shimada T, Mizutani S, Muto T et al.: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6500–6505, 2001. DOI: 10.1073/pnas.101545198
- 8. Lee JC, Jeng YM, Su SY et al.: Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour. J Pathol 235:539–545, 2015. DOI: 10.1002/path.4465

Stand: 25.05.2021

9. Lee JC, Su SY, Changou CA et al.: Characterization of FN1-FGF1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mes-enchymal tumors. Mod Pathol 29:1335–1346, 2016. DOI: 10.1038/modpathol.2016.137