

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 A

*Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie
bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit
Hypophosphatämie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	77
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus relevanten Quellen.....	24
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus relevanten Quellen.....	24
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-18: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	69
Tabelle 3-19: Liste über bedeutsame mögliche Risiken und fehlende Informationen.....	69
Tabelle 3-18: Weitere Studien im Rahmen des Entwicklungsplans nach der Zulassung für CRYSVITA®	72
Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	74
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	76
Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	78

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten (<i>PHEX</i> : Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X- Chromosom, FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, NaPi-2a/2c: Natrium-Phosphat- Cotransportersystem, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor) (adaptiert nach Razzaque 2009) (2).	15
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Diagnose der XLH bei Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen (FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, PTH: Parathormon, adaptiert nach Haffner <i>et al.</i> (11))	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ALP	Alkalische Phosphatase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATP	Adenosintriphosphat
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGPAED	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DSF	Durchstechflasche
EC	Europäische Gemeinschaft (engl.: <i>European Community</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
N	Gesamtzahl der Patienten in der Studien- / Analysepopulation
IU	International Unit
NaPi-2a/2c	Natrium-Phosphat-Cotransportersystem
PHEx	Phosphat-regulierendes X-gebundenes Endopeptidase-Homolog

	(engl.: <i>Phosphate regulating endopeptidase X-linked</i>)
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RSS	Rickets-Severity-Score
SGB	Sozialgesetzbuch
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i>)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Crysvita[®] ist angezeigt zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen (1). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Crysvita[®] auf Kinder im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie.

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern von 1 bis 17 Jahren eine orale Gabe von Phosphat bestimmt. Um die Folgeerkrankung der Phosphatsubstitution zu vermeiden, geht der G-BA von einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) aus. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung aus mehrmals täglichen oralen Gaben von Phosphat und aktivem Vitamin D (2, 3).

Kyowa Kirin übernimmt die Entscheidung des G-BA auch für das neue vorliegende Anwendungsgebiet auf Basis der in Abschnitt 3.1.2 genannten Gründe. Die zVT für das oben genannten Anwendungsgebiet von Crysvida® ist somit eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen der beiden durchgeführten Beratungsgespräche 2017-B-176 und 2020-B-003 am 08.11.2017 und 11.03.2020, legte der G-BA für die Altersgruppe der Kinder ab einem Jahr mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) eine Behandlung mit einer Phosphatsubstitution als zVT fest. Der G-BA geht des Weiteren davon aus, dass zusätzlich zu der Phosphatsubstitution auch eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) bei Kindern mit XLH als Vergleichstherapie indiziert ist (2, 3).

Sowohl die deutsche S1-Leitlinie „Hereditäre Hypophosphatämische Rachitiden“ als auch die europäischen Leitlinien bestätigen, dass nach aktuellen Therapiestandard auch für die Patientenpopulation der Neugeborenen und Säuglinge mit einem Alter von >1 Monat bis unter einem Jahr eine Phosphatsubstitution in Kombination mit einer Vitamin-D-Substitution begonnen werden sollte (4, 5).

Auf Basis desselben zugrunde liegenden Pathomechanismus, des chronisch-progredienten Krankheitsverlaufs der XLH und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien, lässt sich deshalb die Phosphatsubstitution in Kombination mit einer Vitamin-D-Substitution als adäquate zVT auf die vorliegende Patientenpopulation von Patienten mit XLH im Alter zwischen ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr übertragen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) (Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-783) hat der G-BA in der finalen Beschlussfassung eine „Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination“ als Vergleichstherapie für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab einem Jahr und röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung bestätigt (6). Als Evidenzbasis zur Herleitung der zVT referenziert der G-BA die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019, welche Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH beinhaltet. Sowohl die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019, als auch die aktualisierte Leitlinie Haffner *et al.*, 2025, empfehlen auch für die Behandlung von Kindern mit XLH im Alter von unter einem Jahr als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) (5, 7).

Damit erfüllt die angegebene zVT „Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol)“ die Kriterien 1 und 4 nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita®) wurde der Produktinformation mit dem Stand 10.06.2026 entnommen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026 2026 [Abgerufen am: 11.06.2026].
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176 Wirkstoff zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie. 2017.
3. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-003 Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie. 2020.

4. DGPAED. *S1-Leitlinie Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden*. 2022.
5. Haffner D, Emma F, Seefried L, Hogler W, Javaid KM, Bockenhauer D, et al. *Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia*. Nat Rev Nephrol. 2025.
6. G-BA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®) - Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 17 Jahre - Modul 4A 2022* [Abgerufen am: 28.05.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5458/2022_01_31_Modul4A_Burosumab.pdf.
7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Biosse Duplan M, Bacchetta J, Schnabel D, et al. *Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia*. Nat Rev Nephrol. 2019;15(7):435–55.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreibung der Erkrankung XLH

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked Hypophosphatemia; XLH) ist eine seltene erbliche Stoffwechselstörung der Phosphat-Homöostase, die durch eine abnorme renale Phosphatrückresorption und Störung des Vitamin-D-Stoffwechsel (und dadurch bedingte reduzierte intestinale Phosphatabsorption) gekennzeichnet ist. Diese pathologische Störung des Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels führt zu einer Hypophosphatämie und zu muskuloskelettalen Symptomen. Die Symptomatik umfasst unter anderem eine sich ausbildende Rachitis und Osteomalazie, Knochenschmerzen, die Deformierung der unteren Extremitäten und eine verminderte Wachstumsrate (disproportionierter Kleinwuchs). Phosphat ist ein integraler Bestandteil vieler biologischer Prozesse, einschließlich der Skelettmineralisierung, der Zell-Signalwege, als Bestandteil von Adenosindiphosphat (ADP) und -triphosphat (ATP) im Energiestoffwechsel sowie als integraler Baustein der DNA. Die symptomatischen Stoffwechselstörungen werden durch eine Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen verursacht, die X-chromosomal dominant weitervererbt wird. *PHEX* kodiert eine membrangebundene Endopeptidase, die in Knochen und Zähnen, allerdings nicht in den Nieren, exprimiert wird. Das dominante *PHEX*-Gen befindet sich auf dem X-Gonosom. Bei einer betroffenen Mutter besteht eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit, dass sie die *PHEX*-Genmutation und damit die Erkrankung an jedes ihrer Kinder weitergibt, unabhängig von deren Geschlecht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein betroffener Vater die *PHEX*-Genmutation an seine Tochter weitergibt, liegt bei 100 %. Die Söhne des betroffenen Vaters erhalten das X-Chromosom von ihrer Mutter (und das Y-Chromosom von ihrem Vater) und erben die Erkrankung somit nicht (1).

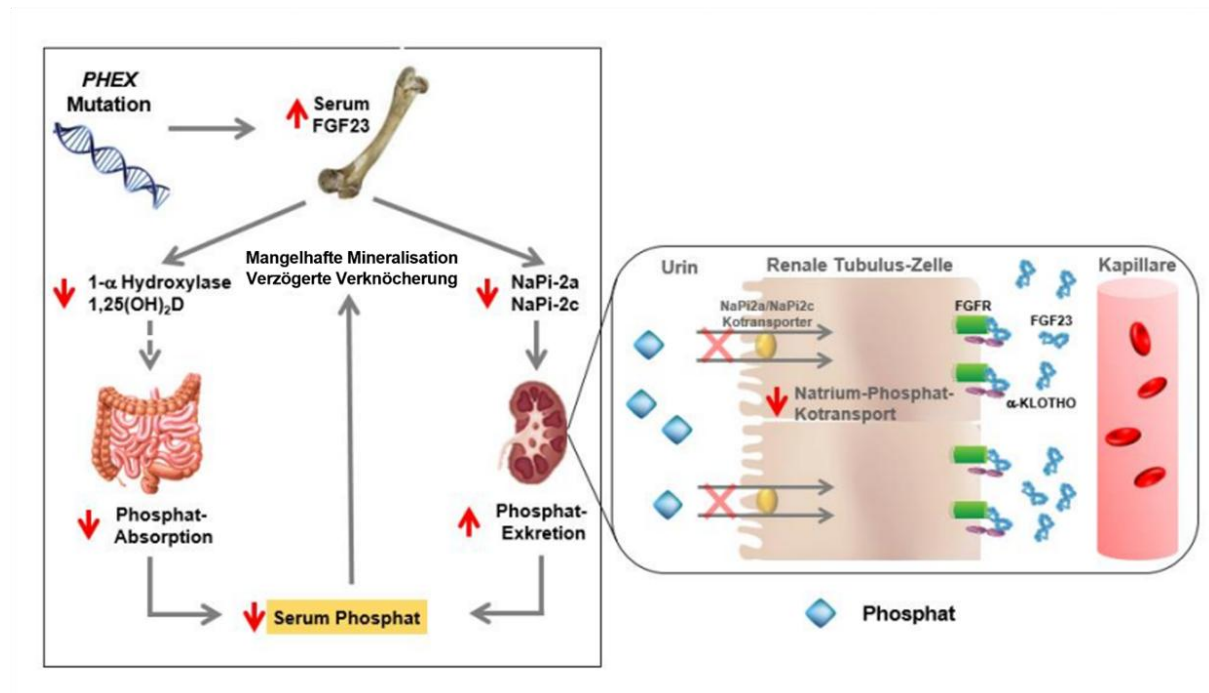


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten (*PHEX*: Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom, FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, NaPi-2a/2c: Natrium-Phosphat-Cotransportersystem, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor) (adaptiert nach Razzaque 2009) (2).

Die klinischen Manifestationen bei Kindern mit XLH resultieren aus überschüssigem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) im Serum, was in der Folge eine chronische Hypophosphatämie bedingt. Die Pathophysiologie der XLH ist sehr komplex und beeinflusst viele lebenswichtige Körpersysteme. Dazu gehört eine gestörte Knochenmineralisierung, die zu Skelettanomalien führt und das Wachstum und die Mobilität beeinträchtigt, eine schlechte Zahngesundheit und muskuläre Probleme. Die Mehrheit der betroffenen Kinder zeigen Anzeichen der Erkrankung in einem sehr frühen Alter und entwickeln schwere Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beine (*Genua valga*). Solche Fehlstellungen führen zu Beinlängen- und Gang-Anomalien. Aufgrund dessen leiden Patienten mit XLH ab ihrer Kindheit unter Schmerzen und funktionellen Einschränkungen. Darüber hinaus können XLH-Patienten auch an Hörverlust leiden (3-5). Häufig treten zahnmedizinische Anomalien aufgrund von Defekten im Dentin auf. Dadurch kommt es zu gestörter Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormaler Zahnschmelz- und Kariesbildung. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass neben endogenen Zahnwurzelfehlbildungen auch Entzündungen an der Zahnwurzel durch das Eindringen von Mikroorganismen in Mikropalten oder Mikrostrukturen im Zahnschmelz entstehen können, ohne dass kariöse Läsionen sichtbar sind. Durch den Zahnschmelzverlust und das oftmals einhergehende Ausbleiben des Speichelflusses entsteht ein erhöhtes Infektionsrisiko im Mundbereich (6). Aufgrund des chronischen Überschusses an FGF23 entwickeln sich die Auswirkungen im

Laufe der Kindheit und Jugend weiter. Die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformitäten schreiten weiter voran und beeinflussen das Leben im Erwachsenenalter erheblich, wobei neue Komorbiditäten auftreten. Die im Kindesalter erworbenen Achsen- und Beinfehlstellungen werden nach Abschluss des Skelettwachstums irreversibel und verursachen im Erwachsenenalter zusätzlich starke Gelenk- und Knochenschmerzen (7, 8).

Die Diagnose der XLH basiert auf der Familien- und Eigenanamnese, Laboruntersuchungen, Röntgenaufnahmen des Hand- und Kniegelenkes, sowie sonographische Untersuchungen der Niere. Die klinische Diagnostik kann durch eine molekulargenetische Untersuchung des mutierten *PHEX*-Gens (z.B. durch eine DNA-Sequenzierung) oder eine Stammbaumanalyse bestätigt werden. Die Molekulargenetik dient dabei zur Diagnosesicherung bei negativer Familienanamnese und zur Differentialdiagnose anderer FGF23 vermittelter Rachitiden. Bei der XLH treten sowohl de-novo als auch vererbte Mutationsformen auf. Insgesamt werden 80 % der XLH-Fälle durch die familiär vererbte Mutationsform und die anderen 20 % der XLH-Fälle durch eine de-novo Mutation des Gens verursacht (4, 9, 10). Die klinische Diagnosestellung orientiert sich maßgeblich an den Vorgaben der europäischen Leitlinie von Haffner *et al.* (11) und ist im folgenden Schema dargestellt:

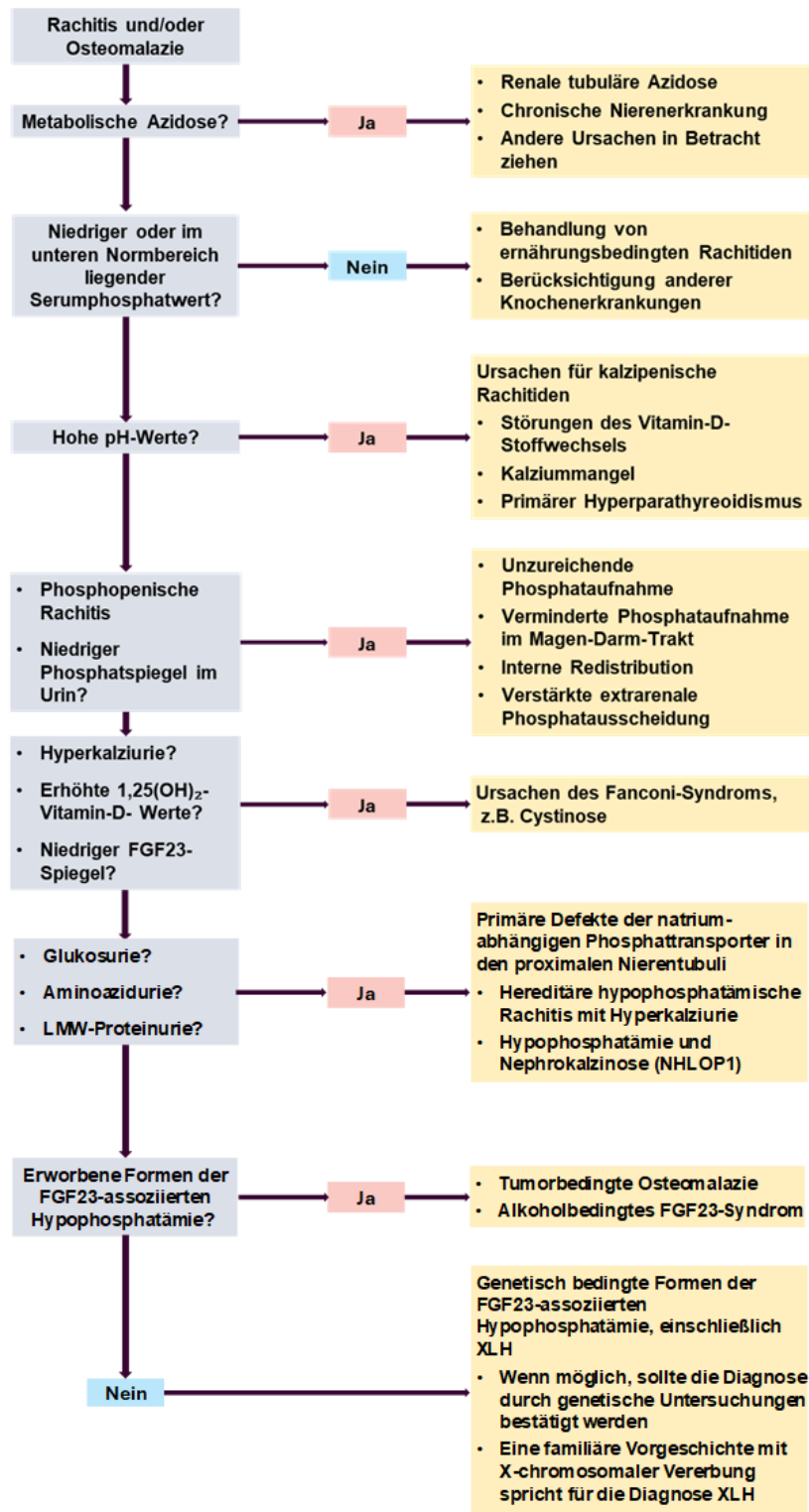


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Diagnose der XLH bei Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen (FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, PTH: Parathormon, adaptiert nach Haffner *et al.* (11))

Charakterisierung der Zielpopulation für XLH

Gemäß der Fachinformation von Burosumab (Crysvita®) lautet das vorliegende Anwendungsgebiet:

„CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.“

Die Zielpopulation, welche in Modul 3 A diskutiert wird, umfasst Kinder im Alter von unter einem Jahr mit einer vererbten oder de novo aufgetretenen X-chromosomalen Hypophosphatämie und röntgenologischem oder anderem Nachweis einer Knochenerkrankung. Ernährungsbedingte oder durch andere Erkrankungen verursachte Hypophosphatämien (z. B. Dialysepatienten) entsprechen nicht dem hier betrachteten und zugelassenen Anwendungsgebiet.

Klassifikationsschemata

Eine Einteilung in Stadien erfolgt bei der XLH in der Regel nicht. Allerdings kann aufgrund der Rachitissymptomatik eine Einteilung nach Krankheitsschwere bei Kindern Jugendlichen vorgenommen werden. Der für die ernährungsbedingte Rachitissymptomatik validierte Rickets Severity Score (RSS) wird dabei für die Einteilung herangezogen und korreliert mit den biochemischen, klinischen und funktionellen Beeinträchtigungen bei Kindern mit XLH (12). Dies ist allerdings nur ein Aspekt aus einer Reihe von Defekten, die durch die XLH verursacht werden. Beispielsweise kann es Krankheitsverläufe geben, die trotz des geringen RSS erhebliche dentale Probleme ausbilden (Zahnentwicklungsstörungen, Zahnwurzelabszesse, Hohlräume, abnormale Zahnschmelzbildung und Deformitäten des Kiefers). Das Behandlungsparadigma sollte auf der Verringerung des FGF23-Levels und somit primär der Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration liegen. Eine möglichst frühe Behandlung der XLH-Patienten, das heißt bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres, führt zu einer wesentlich höheren Chance eines Therapieerfolgs und kann die Entwicklung einer schweren Rachitissymptomatik vorbeugen, Schädeldeformationen mit möglichen neurologischen Komplikationen verhindern, sowie für gute Zahngesundheit sorgen (7, 11, 13-15).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Therapieoptionen und Komplikationen bei der XLH

Bis zur Zulassung von Burosumab gab es keine Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie adressierte. Aufgrund fehlender adäquater Therapiealternativen versuchte man daher, den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu beheben, obwohl FGF23 durch die Substitutionstherapie weiter erhöht wird (11). Das komplexe orale Dosierungsschema mit mindestens 5 Einzeldosen Phosphat pro Tag ist sehr belastend und insbesondere für pädiatrische Patienten in der Anwendung komplex und kann Übelkeit, Erbrechen und Durchfall verursachen. Dabei ist anzumerken, dass für Kinder bis zu einem Körpergewicht von 12,24 kg bzw. bis zu einem Alter von zwei Jahren keine zugelassene Applikationsform und Dosierung von Phosphat zur Verfügung steht (7, 16). Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) empfiehlt eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Dieser ist eine mögliche Nebenwirkung der Phosphatsubstitution, der durch das intermittierende höhere Phosphat und der kompensatorischen Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon bedingt ist. Die Behandlung mit Phosphat und Calcitriol/Alfacalcidol kann sehr aufwendig sein, da die variablen Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, z.B. dem Parathormon-Level, dem AP-Level oder dem Vorliegen einer Hyperkalziurie (9). Aufgrund dessen ist eine Dosistitration und Überwachung (mit häufigen, gerade für Säuglinge belastenden Blutentnahmen) erforderlich. Zusätzlich werden die Nieren bei der Therapie stark beansprucht. Durch die Behandlung mit hochdosiertem Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und einer Nephrokalzinose einhergeht (17). Bei der Nephrokalzinose kommt es zu kleinen Verkalkungen im Nierenparenchym, ausgelöst durch die Ablagerung von Calcium-Salzen. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verringerten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch zu Nierensteinen mit Schmerzen und Hämaturie. Die dadurch erforderliche engmaschige Überwachung, die häufigen Kontrolltermine und Blutentnahmen für Labortests können für die Säuglinge und deren Eltern potentiell sehr belastend sein und dadurch die Compliance beeinträchtigen (9, 18, 19).

Krankheitsbelastung

Die verfügbare Literatur zu der Krankheitsbelastung von Patienten mit XLH bezieht sich überwiegend auf die Patienten ab einem Alter von 2-3 Jahren bis hin zum Erwachsenenalter. Aktuelle Studien und Leitlinieninformationen weisen darauf hin, dass die Behandlung der XLH so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, um das Risiko der Folgekomplikationen und -symptomaten der XLH zu minimieren (11, 20, 21). Da es sich um eine kongenitale genetische Erkrankung handelt, sind auch Neugeborene und Säuglinge bereits von der XLH und deren Symptomen betroffen, wobei sich die Krankheitsbelastung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auch noch im späteren Alter weiterentwickelt. Infolgedessen wird in den nächsten Abschnitten nicht nur die Krankheitsbelastung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern auch der älteren Patientengruppen mit XLH beschrieben.

Bereits im Kleinkindalter zeigen sich die Auswirkungen der XLH in Form von Wachstumsretardierung und ersten Skelettdeformitäten, welche zum Teil mit stark belastenden orthopädischen Operationen korrigiert werden müssen (22). Diese Symptomatik korreliert dabei negativ mit dem Alter bei der Diagnose; je später die Patienten diagnostiziert und damit therapiert werden, desto ausgeprägter sind die Wachstumsretardierungen und Skelettdeformitäten (15). Bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit XLH treten häufig Knochen- und Gelenkschmerzen sowie verminderte Gelenkbeweglichkeit auf, die einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben haben (19). Außerdem sind die Kinder durch ihre offensichtlichen Fehlbildungen, Gangauffälligkeiten und dentalen Defiziten immer wieder einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag ausgesetzt. Insbesondere die Ganganomalien sind erheblich und führen zu einer starken Beeinträchtigung der XLH-Patienten (23). Charakteristisch bei der XLH ist hierbei der „watschelnde“, breitbeinige Gang, der mit einer deutlich reduzierten Gehgeschwindigkeit einhergeht. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen. Neben den durch die Skelettanomalien bedingten Schmerzen beim Gehen, berichten die XLH-Patienten auch von der Angst, beim Gehen zu stürzen, wodurch die Teilnahme an sozialen und alltäglichen Aktivitäten weiter eingeschränkt wird (24). Eine alleinige orale Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D kann bei frühzeitiger Behandlung diese chronischen Symptomaten zwar lindern, die Erkrankung jedoch nicht heilen; radiologische Läsionen bilden sich nicht vollständig zurück und die ALP-Serumwerte bleiben weiterhin über dem Normalwert von gesunden Kindern im gleichen Alter (11). Etwa die Hälfte aller XLH-Patienten weist trotz Behandlung mit Phosphat einen anhaltenden Kleinwuchs auf. Bei einem Behandlungsbeginn im 1. Lebensjahr besteht eine bessere Wachstumsprognose. Ein großer Teil der erwachsenen Patienten berichtet zudem, dass sie an mindestens einer Komorbidität leiden, die im Zusammenhang mit den bereits in der Kindheit aufgetreten Symptomen wie Minderwuchs, Deformation der unteren Extremitäten und eingeschränkter Mobilität stehen (9, 22).

Die Ergebnisse einer Online-Befragung der Studie UX023-CL001 von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH zeigen, dass die Mehrheit der Patienten an einer oder mehreren XLH-bedingten Komorbiditäten leidet und die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Die Mehrheit der erwachsenen Teilnehmer leidet an den Langzeitfolgen der bestehenden Skeletterkrankung, welche sich bereits in der Kindheit ausgebildet hatten: Beindeformationen, Kleinwuchs und/oder anteromediale Rotationstorsion der Tibiae sowie frühzeitige Arthrose und anhaltende Osteomalazie. Die erwachsenen Teilnehmer (n = 195) berichteten über Gelenkschmerzen (91 %), Steifheit (86 %), Kleinwuchs (86 %), Zahnausfall (83 %), Knochenschmerzen (74 %) und Arthrose (54 %). Insgesamt 64 % der befragten Teilnehmer gaben an, dass sie zur Schmerzbehandlung nicht verschreibungspflichtige Medikamente verwendeten und wiederum 20 % der Teilnehmer berichteten, dass sie verschreibungspflichtige Schmerzmittel einschließlich Betäubungsmittel einnahmen. Zu den am häufigsten genannten Schmerzlokalisationen gehörten das Kniegelenk, die Hüfte und der Rücken. Die Ergebnisse der Online-Befragung stützen die Angaben aus der Literatur und zeigen die erheblichen Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben von

Erwachsenen mit XLH aufgrund der unzureichenden Möglichkeit, bereits im Kindesalter adäquat behandelt zu werden (22, 25-27).

Therapeutischer Wert von Burosumab zur Behandlung der XLH

Mit der Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebiets ist Burosumab (Crysvita®) indiziert zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie und deckt damit den beschriebenen, ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf für diese Patientengruppe ab. Weiterhin liegt ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den herkömmlichen, nicht zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten vor. Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung der XLH-Erkrankung, welche insbesondere auf einer frühzeitigen Abschwächung schwerwiegender Symptomen (u.a. die verringerte Wachstumsgeschwindigkeit/Kleinwuchs, die erheblichen Funktionsstörungen und die damit einhergehenden starken Schmerzen) basiert. Aufgrund der raschen Verbesserung des Serumphosphatspiegels mit Wiederherstellung der Mineral- und Vitamin-Regulation und der damit verbundenen Normalisierung des Knochenstoffwechsels kommt es unter der Burosumab-Therapie zu einer funktionellen Rückbildung der Rachitis und skelettaler Veränderungen, die zu einer Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen führen. Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung führt zu einem deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich zudem auch auf die Zusammensetzung der Körpermasse aus, fördert die Bildung von Muskelmasse und steigert die Mobilität der XLH-Patienten (13). Die häufig bei einer Phosphatsubstitution beobachteten schweren Folgeerkrankungen, wie z. B. ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, treten bei der Behandlung mit Burosumab nicht auf. Der Wechsel von der Phosphatsubstitution auf die Burosumab-Therapie führt sogar nachweislich zu einer Abnahme der renalen Calcium-Ausscheidung und hat dadurch das Potenzial, langfristig die Entstehung von Nephrokalzinosen zu verhindern (28). Eine Behandlung mit Burosumab sollte aufgrund dieser vielfältigen Vorteile nach heutigem Stand so früh wie möglich nach Diagnosestellung initiiert werden.

Burosumab bietet die Möglichkeit das Leben der XLH-Patienten signifikant positiv zu beeinflussen, indem es bereits im Neugeborenen- und Säuglingsalter durch Normalisierung des Serumphosphatspiegels eine therapeutisch bedeutsame Verzögerung der Krankheitsprogression erreicht und die Entstehung von irreversiblen schwerwiegenden Folgen (z. B. Bein- und Gelenkdeformationen) verhindert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie

Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die XLH wurde von der EMA als seltenes Leiden auf Basis der Regulation (EC) Nr. 141/2000 klassifiziert (29). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine aussagekräftige, zusammenfassende und aktuelle Literaturangabe zur Epidemiologie der XLH. Daher wurde für die Bewertung der Prävalenz- und Inzidenzrate eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Das Auftreten der Erkrankung ist in Deutschland aktuell nicht vollumfänglich systematisch erfasst. Eine rein auf deutschen Daten basierende Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist entsprechend nicht möglich (30).

Angaben zur Prävalenz der XLH

Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur Prävalenz der XLH bei Kindern ist aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung stark limitiert. Auf Grund der durch das IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 18 Jahre; IQWiG-Berichte – Nr. 1341) bestätigten Plausibilität der Herleitung der Patientenzahlen für die Altersgruppe von ≥ 1 bis < 18 Jahren wurde für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu behandelnde Altersgruppe der Kinder unter einem Jahr das gleiche Vorgehen angewandt (31). Es wurden in einer orientierenden Literaturrecherche erneut dieselben drei Publikationen identifiziert, die valide Rückschlüsse auf die Prävalenz von XLH bei Kindern ermöglichen. Hierbei handelt es sich um die epidemiologischen Studien von Rafaelsen *et al.* (2016), Hawley *et al.* (2020) und Beck-Nielson *et al.* (2009) (32-34). Neben dem ICD-10-Code wurden in diesen epidemiologischen Studien weitere Aspekte wie der *PHEX*-Mutationsstatus, biochemische Parameter und Ergebnisse von radiologischen Untersuchungen berücksichtigt, wodurch die Aussagesicherheit erhöht ist. Basierend auf der vorhandenen Evidenz ergibt sich somit eine Prävalenzrate von **1,46 – 4,8 Fällen je 100.000 Kinder für Patienten mit XLH in einem Alter von < 18 Jahren** (35).

Analyse von GKV-Routinedaten

Die Versorgungsstudie „*Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland*“ basiert auf einem anonymisierten, alters- und geschlechtsadjustierten GKV-Routinedatensatz. Ziel dieser Querschnittsanalyse war es, die administrative Prävalenzentwicklung der XLH darzustellen. Da bis zum heutigen Tag kein eigener, ausschließlich für XLH reservierter ICD-10-Code zur Kodierung der XLH existiert, wurden in die Analyse Patienten mit den ICD-10-Codes E83.3 (Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase) und E83.30 (Familiäre hypophosphatämische Rachitis) sowie weitere Codes eingeschlossen, die u. a. Folgen der Rachitis (E64.3), Kleinwuchs (E34.3) sowie Skoliose (M41.0) umfassen. Für das Jahr 2015 konnten anhand dieses Vorgehens in der Stichprobe insgesamt **13 Kinder** identifiziert werden, die den oben aufgeführten Kriterien entsprachen (30). Aufgrund der Berücksichtigung von verschiedenen ICD-10-Codes, die nicht ausschließlich die XLH, sondern auch andere Grunderkrankungen kodieren, sind die Angaben jedoch mit großer Unsicherheit behaftet. Auffällig ist zudem, dass die Patienten mit einer E83.30 Erstdiagnose im Durchschnitt 52 Jahre alt waren und der Anteil

an Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen niedrig war. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die berichtete administrative Inzidenz der familiären hypophosphatämischen Rachitis von 3,5 pro 100.000 Patienten bezieht sich ebenfalls nicht auf Neugeborene und Säuglinge, entspricht jedoch dennoch der Größenordnung der von Beck-Nielsen *et al.* berichteten Inzidenzrate.

Da in den für die Analyse in Deutschland verfügbaren Routinedaten keine klinischen Daten wie z.B. das Serumphosphat oder der *PHEX*-Mutationsstatus enthalten sind, hängt die Aussagekraft von Routinedaten ausschließlich von der Spezifität und Differenzierbarkeit des zugrunde liegenden Kodierungssystems sowie von der Qualität der Kodierung im klinischen Alltag ab. Das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes, wie im Falle der XLH, erschwert daher grundsätzlich die Identifikation dieser Patienten. Zudem weisen die XLH-Patienten ein breites Spektrum an Symptomen und Folgeerkrankungen auf, wodurch eine hohe Rate an Fehldiagnosen weiter begünstigt wird. Aufgrund dieser Limitationen lassen sich basierend auf dem Kodierungssystem für Deutschland für seltene Erkrankungen oftmals keine validen Angaben zur Prävalenz der Erkrankung machen. Dies verdeutlicht die nach wie vor bestehende Kodierungsproblematik und zeigt die Dringlichkeit auf, spezifischere Verfahren zu etablieren, um die Epidemiologie von seltenen Erkrankungen detaillierter untersuchen zu können. Aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten wird die Kassendatenanalyse nicht zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz bei Kindern mit XLH herangezogen.

Erste Interim-Analyse des Internationalen XLH-Registers

Das in 2017 etablierte Internationale XLH-Register (NCT03193476) ist eine internationale, multizentrische, nicht-interventionelle Datenbank, die praxisnahe klinische Daten erhebt (36). Sie ermöglicht die Erfassung von klinischen Endpunkten und Behandlungsdetails bei Patienten mit XLH. Die Patientendaten werden so lange erfasst, wie die Einwilligung (bzw. das Einverständnis der Erziehungsberechtigten) des Patienten und die regulatorischen Voraussetzungen vorhanden sind. Die Datenerhebung wird nur bei klinischen Routineuntersuchungen durchgeführt, d.h. dass es keine festgelegten Erhebungszeitpunkte für die Endpunkte gibt. Die Erhebung der Daten wird unabhängig von dem Therapieregime der Patienten durchgeführt, wobei alle Therapien, bzw. etwaige Änderungen im Therapieregime in der Datenbank dokumentiert werden. Ziel des Registers ist die Rekrutierung von etwa 1.200 Patienten für einen Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren, an welchem Punkt der Sponsor, Kyowa Kirin, reevaluiert, ob das Register weitergeführt werden soll (37, 38).

Die Ergebnisse der ersten Interim-Analyse des Internationalen XLH-Registers wurden 2023 veröffentlicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden insgesamt 579 Patienten in die Analyse eingeschlossen, wovon insgesamt 360 Patienten < 18 Jahre und davon 5 Patienten < 1 Jahr alt waren (37). Daraus berechnet sich ein Anteil der < 1-jährigen Patienten an der Gesamtzahl der pädiatrischen Patienten von ~ 1,39 %. Bezieht man diesen errechneten Anteil schließlich auf die Prävalenzspanne der < 18-jährigen Patienten, ergibt sich für die Patientenpopulation < 1 Jahr eine Prävalenzrate von **0,02 – 0,07 Fällen je 100.000 Kinder**.

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus relevanten Quellen

Land/ Region	Autor, Jahr (Quelle)	Prävalenzrate XLH	Altersgruppen
Vereinigtes Königreich	Hawley <i>et al.</i> , 2020 (33)	1,46 – 1,7 auf 100.000 Kinder	0 bis 15 Jahre
Norwegen	Rafaelsen <i>et al.</i> , 2016 (34)	1,7 auf 100.000 Kinder	0 bis 18 Jahre
Dänemark	Beck-Nielsen <i>et al.</i> , 2009 (32)	4,8 auf 100.000 Kinder	0 bis 15 Jahre
Gesamtprävalenz	Eigene Berechnung, 2026 (39)	1,46 - 4,8 auf 100.000 Kinder	0 bis 18 Jahre
Europa ^a und Israel	Ariceta <i>et al.</i> , 2023 (37)	0,02 - 0,07 auf 100.000 Kinder	0 bis < 12 Monate
Gesamtprävalenz	Eigene Berechnung, 2026 (39)	0,02 - 0,07 auf 100.000 Kinder	0 bis < 12 Monate
a: Belgien, Bulgarien, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Lettland, Niederlande, Norwegen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz und das Vereinigte Königreich			

In der Nutzenbewertung des IQWiG zu Burosumab vom 28.04.2022 (IQWiG-Berichte – Nr. 1341; G-BA Verfahren Nr. 788) wird die ermittelte Prävalenzspanne für die Patientenpopulation der 1 - < 18-Jährigen als mit Unsicherheiten behaftet, aber als größtenteils nachvollziehbar angesehen (31).

Angaben zur Inzidenz der XLH

Informationen über die Inzidenz zur XLH sind sehr stark begrenzt. Beck-Nielsen *et al.* (2009) analysierten neben der Prävalenz auch die Inzidenz für XLH bei Kindern in Süddänemark. In der Publikation geben die Autoren eine Inzidenzrate von 3,9 Neuerkrankungen auf 100.000 Kindern im Alter von 0 – 11 Monaten an (32).

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus relevanten Quellen

Land/ Region	Autor, Jahr (Quelle)	Inzidenzrate XLH	Altersgruppen
Dänemark	Beck-Nielsen <i>et al.</i> , 2009 (32)	3,9 auf 100.000 Kinder	0 bis 11 Monate

Da zur Inzidenz bei der XLH nur eine Publikation vorhanden ist, die sich ausschließlich auf Dänemark bezieht, sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Sowohl eine Unter- als auch Überschätzung können deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Grundsätzlich ist die Inzidenz der XLH geeignet, um die Größe der für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Population von XLH-Patienten im Alter von < 1 Jahr zu bestimmen, da diese im Wesentlichen der Gesamtanzahl an betroffenen Neugeborenen entspricht. Da die

Jahresinzidenz bei der Betrachtung einer Patientengruppe mit einer Altersspanne von einem Jahr jedoch weitgehend der Prävalenz der XLH-Patienten im Alter von < 1 Jahr entspricht, die Herleitung der Prävalenz mit geringerer Unsicherheit behaftet und die Herleitung der Epidemiologie von Burosumab vom 28.04.2022 (IQWiG-Berichte – Nr. 1341; G-BA Verfahren Nr. 788) bereits als nachvollziehbar bewertet worden ist, wurde letztere als Basis für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation verwendet (31, 40).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Burosumab (Crysvita®) CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X- chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie. ^a	3 – 10	3 – 9
a: Das vollständige Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.“ Am 29.05.2026 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von < 1 Jahr mit erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet A, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Eine Übersicht der einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nachstehend in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet

Schritt	Berechnung	Faktor	Anzahl	Referenzen
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2023)	-	83.456.045	(41)
2	Gesamtbevölkerung < 18 in Deutschland (Stand: 2023)	-	13.974.170	(41)
3	Anzahl der XLH-Patienten < 18 in Deutschland gemäß Prävalenzangaben in publizierter Literatur	1,46 - 4,8 auf 100.000	204 - 671	(32-34)
4	Anzahl der XLH-Patienten < 1 Jahr in Deutschland (Stand: 2023) ^a	0,02 - 0,07 auf 100.000	3 - 10	(37)
5	Anzahl der GKV-Patienten < 18 Jahren (Stand: 2023)	88,33 %	12.343.530	(42)
6	Anzahl der GKV-Patienten mit XLH im Alter von < 1 Jahr, die mit Burosumab behandelt werden (Stand: 2023) ^a	-	3 - 9	(39)
a: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen (39)				

Die Zielpopulation von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland wird auf Basis der ermittelten Prävalenz sowie der aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland berechnet. Alle Schritte wurden auf Basis des letztverfügbaren Datensatzes des Statistischen Bundesamtes von 2023 durchgeführt. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts lag die Einwohnerzahl von Deutschland 2023 bei 83.456.045, dabei waren 13.974.170 Millionen Menschen in Deutschland unter 18 Jahre alt (41). Mittels einer Projektion der ermittelten XLH-Prävalenzspanne von **1,46 – 4,8 Fälle je 100.000 Kinder** (< 18 Jahre) auf die Gesamtbevölkerung < 18 Jahre ergibt sich entsprechend eine Gesamtanzahl von 204 – 671 Patienten innerhalb dieser Altersspanne in Deutschland (Tabelle 3-4, Schritt 3). Das Arzneimittel Crysvida[®] wird im zu bewertenden Anwendungsgebiet bei Kindern ab ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr eingesetzt, sodass für die Ermittlung der Zielpopulation von Crysvida[®] nur die entsprechende Altersgruppe berücksichtigt wird (43). Hierfür wurde die ermittelte Prävalenzspanne der < 1-jährigen XLH-Patienten von 0,02 – 0,07 Fällen je 100.000 Kinder auf die Gesamtbevölkerung < 18 Jahre übertragen (Tabelle 3-4, Schritt 4). Daraus ergibt sich eine Spanne von **3 – 10 XLH-Patienten < 1 Jahr**, welche der Zielpopulation von Crysvida[®] in der vorliegenden Bewertung entspricht.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf der Herleitung der Anzahl der Patienten mit XLH ab Geburt bis < 1 Jahr. Damit sind in der Herleitung auch Patienten in einem Alter von Geburt bis < 1 Monat eingeschlossen, welche außerhalb des Anwendungsgebietes liegen. Auf Grund des geringen Einflusses dieses Anteils auf die Gesamtzahl der Patienten (1/12; < 1 Patient), kann diese Unsicherheit bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation jedoch vernachlässigt werden.

Da die Gesamtbevölkerungszahl und die Anzahl der Bevölkerung von < 18 Jahren als Basis für die Berechnungen der Schritte 3 und 4 verwendet wurden, wurden für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auch die GKV-Daten aus dem Jahr 2023 verwendet. Auf Grund des chronischen Charakters der Erkrankung und der niedrigen Anzahl der Patienten in der Population im Anwendungsgebiet, kann in diesem Fall trotzdem von einer Übertragbarkeit der Daten auf das Jahr 2025 ausgegangen werden. Um die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation von Crysvita® zu berechnen, wurden zunächst die Daten der Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 2023“ (Stand: 20.03.2026) der Versicherten im Alter von 0 -18 Jahren herangezogen (12.343.530 Kinder). Hierbei werden die Versichertentage in der GKV zur Berechnung der Versicherten herangezogen (Bsp.: Männer Alter 1 = 125.761.738 Versichertentage/365 Tage). Überträgt man die Anzahl der Versicherten auf die Gesamtbevölkerung der < 18 Jährigen, ergibt sich daraus ein Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 88,33% (Tabelle 3-4, Schritt 5) (39, 42).

Dieser Anteil wurde anschließend auf die XLH-Patienten < 1 Jahr in Deutschland angewendet, woraus sich eine Spanne von **3 - 9 Patienten** ergibt, die in der GKV versichert sind und der Zielpopulation von Crysvita® in der vorliegenden Bewertung entsprechen (Tabelle 3-4, Schritt 6). Aufgrund der unzureichenden Verfügbarkeit aktueller epidemiologischer Literatur sind die vorliegenden Daten allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Anhand der verfügbaren Quellen lassen sich keine validen Angaben zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation der XLH in den nächsten fünf Jahren machen. Da die XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist und keine Einflussfaktoren bekannt sind, die die Entstehung der XLH begünstigen, wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz und die Inzidenz über einen längeren Zeitraum konstant bleiben. Somit sind keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Burosumab (Crysvita®)	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	Nicht- quantifizierbar	3 - 9

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die verwendeten Quellen sind ebenfalls in Abschnitt 3.2.4 aufgeführt. Eine weitere Aufteilung der Patientenpopulation erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren für Patienten mit XLH im Alter von < 1 Jahr ergaben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für XLH-Patienten im Alter von < 1 Jahr und röntgenologischem oder anderem Nachweis einer Knochenerkrankung wird aufgrund der bisher nicht erreichten Verbesserung der Symptomatik und fehlender gleichwertiger Behandlungsmöglichkeiten als Ergebnis ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht. Die Herleitung wird in Modul 4 im Detail erläutert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz der XLH basieren auf den Daten der jeweils angegebenen Literatur und Publikationen zu epidemiologischen Studien. Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen in Deutschland des Statistischen Bundesamts (Stand 2023) verwendet. Zudem wurden die Angaben des BMG zur Zahl der GKV-Versicherten im Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 17.08.2023) in Deutschland herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt

sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Jan de Beur SM, Levine MA. *Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(6):2467–73.
2. Razzaque MS. *The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis*. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(11):611–9.
3. Fishman G, Miller-Hansen D, Jacobsen C, Singhal VK, Alon US. *Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets*. Eur J Pediatr. 2004;163(10):622–3.
4. Haffner D, Waldegger S. *Chapter 35: Disorders of Phosphorus Metabolism*. In: Geary DF, Schaefer F, editors. Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 953–72.
5. Wick CC, Semaan MT, Zheng QY, Megerian CA. *A genetic murine model of endolymphatic hydrops: the Phex mouse*. Current otorhinolaryngology reports. 2014;2(3):144–51.
6. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. *Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations*. J Dent Res. 2014;93(7 Suppl):7S–19S.
7. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Burosumab 2020*. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf.
8. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K, et al. *Musculoskeletal features in adults with X-linked hypophosphatemia: An analysis of clinical trial and survey data*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021.
9. DGPAED. *S1-Leitlinie Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden*. 2022.
10. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. *Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets*. Journal of Human Genetics. 2012;57:453–8.
11. Haffner D, Emma F, Seefried L, Hogler W, Javaid KM, Bockenhauer D, et al. *Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia*. Nat Rev Nephrol. 2025.
12. Ultragenyx pharmaceuticals. *Validation of the Rickets Severity Scale (RSS) and Radiographic Global Impression of Change Scale (RGI-C) for the Assessment of Rickets in Children with X-Linked Hypophosphatemia*. 2017.
13. Brener A, Lebenthal Y, Cleper R, Kapusta L, Zeitlin L. *Body composition and cardiometabolic health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) under burosumab therapy*. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2021;12:20420188211001150.
14. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Burosumab 2017* [Abgerufen am: 07.12.2021]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/359/#stellungnahmen>.
15. Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. *Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets*. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3591–7.
16. Hormosan Pharma GmbH. *Reducto®-spezial - Fachinformation 2018* [Abgerufen am: 29.07.2025]. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009975>.

17. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. *Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia*. N Engl J Med. 2011;365(5):410–21.
18. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. *A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia*. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381–8.
19. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. *Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood*. Endocr Connect. 2014;3(1):R13–30.
20. Zhu L, Tang Z, Hu J, Li D, Zhang A, Chen Y, et al. *Disease burden and health-related quality of life among children with X-linked hypophosphataemia in China: a national cross-sectional survey*. BMJ Paediatr Open. 2025;9(1).
21. Quinlan C, Guegan K, Offiah A, Neill RO, Hiorns MP, Ellard S, et al. *Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment*. Pediatr Nephrol. 2012;27(4):581–8.
22. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. *The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey*. J Endocr Soc. 2019;3(7):1321–34.
23. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C, et al. *Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia*. Frontiers in Endocrinology. 2021;1170.
24. Hughes M, Macica C, Meriano C, Doyle M. *Giving credence to the experience of X-linked hypophosphatemia in adulthood: An interprofessional mixed-methods study*. Journal of patient-centered research and reviews. 2020;7(2):176.
25. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. *Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults*. Calcif Tissue Int. 2010;87(2):108–19.
26. Kyowa Kirin. Global Value Dossier: Evidence to support use of Burosumab to treat X-linked hypophosphatemia (XLH). 2017.
27. Ultragenyx pharmaceuticals. Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2016.
28. Harada D, Ueyama K, Oriyama K, Ishiura Y, Kashiwagi H, Yamada H, et al. *Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2021;34(6):791–8.
29. EMA. *Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia* 2014 [Abgerufen am: 28.05.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3141351-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-monoclonal-igg1-antibody-fibroblast-growth-factor-23-treatment-x-linked-hypophosphataemia_en.pdf.
30. Doess, et al. *Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland*. Monitor Versorgungsforschung. 2021;14(01):51–5.
31. IQWiG. *Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung 2022* [Abgerufen am: 28.05.2025]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.

32. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. *Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark*. Eur J Endocrinol. 2009;160(3):491–7.
33. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. *Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3).
34. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. *Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications*. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):125–36.
35. G-BA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®) - Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 17 Jahre - Modul 3A 2022* [Abgerufen am: 02.06.2025].
36. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. *An International, Multicentre, Prospective, Non-interventional Observational Registry for Patients With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)* 2017 [Abgerufen am: 02.06.2025]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03193476>.
37. Ariceta G, Beck-Nielsen SS, Boot AM, Brandi ML, Briot K, de Lucas Collantes C, et al. *The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data*. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):304.
38. Padidela R, Nilsson O, Makitie O, Beck-Nielsen S, Ariceta G, Schnabel D, et al. *The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study*. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):172.
39. Kyowa Kirin GmbH. *Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der XHL-Zielpopulation < 1 Jahr von Burosumab (Crysvita®)*. 2026.
40. G-BA. *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 (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)*. 2022 21.07.2022. Report No.
41. Destatis. *Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 2025* [Abgerufen am: 02.06.2025]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
42. Bundesamt für soziale Sicherung. *GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 2023 2026* [Abgerufen am: 20.03.2026]. <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
43. EMA. *EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Stand: 10.06.2026 2026 [Abgerufen am: 11.06.2026].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	Kontinuierlich: Einmal alle 2 Wochen	24	1	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitution	Patienten mit einer Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Keine Angabe zu den Kosten der Behandlung ermittelbar / patientenindividuell unterschiedlich			
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/ Osteomalazie	Kontinuierlich: Täglich	335	1	335
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Burosumab (Crysvita®) wird zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen angewendet. Bei der Indikation XLH handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-6 basieren auf der Produktinformation von Crysvita® (1). Demnach wird Burosumab kontinuierlich einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion

verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Burosumab angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Burosumab um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 11 Monate (~335 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich ~24 Behandlungszyklen à zwei Wochen (= 335 Tage / 14 Tage), wobei Burosumab an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 24,0 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Im Folgenden wird beispielhaft anhand der Fachinformation von Reducto®-spezial und der S1-Leitlinie der DGPAED zur Behandlung der Hypophosphatämie hergeleitet, wieso eine adäquate Behandlung mit einer Phosphatsubstitution im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich ist und sich deshalb die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenkasse nicht quantifizieren lassen. (2, 3). Gemäß den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Phosphat 5–8-mal täglich nach den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Die S1-Leitlinie der DGPAED zur Behandlung der Hypophosphatämie empfiehlt die Gabe von oralem Phosphat gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Reducto®-spezial angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Phosphat um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 11 Monate (335 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 335 Behandlungstage für die Substitutionstherapie mit elementarem Phosphat.

Aus den Dosierungsangaben in der Fachinformation zu Reducto®-spezial folgt, dass eine Behandlung von Kindern mit einem Alter von unter 2 Jahren mit Phosphat nicht möglich ist (3). Die gemäß Fachinformation maximal erlaubte Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht Phosphat wäre bereits bei der Gabe von einer nicht-teilbaren Tablette Reducto®-spezial à 612,2 mg überschritten.

Erst ab einem Körpergewicht von 12,24 kg (= 612,2 mg / 50 mg/kg) ist die Behandlung mit Reducto®-spezial möglich. Basierend auf den Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus dem Mikrozensus 2017 wird ein Körpergewicht von 12,24 kg durchschnittlich erst ab einem Alter zwischen 2 und 3 Jahren erreicht (4).

Hiermit ist die Behandlung der Patienten im Alter zwischen 1 Monat und 1 Jahr nicht adäquat; mithin lassen sich der Behandlungsmodus und die Jahrestherapiekosten für diese Altersgruppe nicht abbilden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-6 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Alfacalcidol Theramex® (5). Demnach erfolgt die Behandlung mit Alfacalcidol täglich unter zwei- bis vierwöchentlicher Messung der Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Alfacalcidol Theramex® angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit aktivem Vitamin D um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch

11 Monate (335 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 335 Behandlungstage für die Substitutionstherapie mit aktivem Vitamin D.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	24	9 mg 1 DSF a 10 mg	216 mg 24 DSF à 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution (Reducto-spezial®) Filtabletten	Patienten mit einer Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Keine Angabe zur Behandlung möglich / patientenindividuell unterschiedlich.		
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie	335	0,5 µg 1 Weichkapsel à 0,5 µg	167,5 µg 335 Weichkapseln à 0,5 µg
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-4, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den

entsprechenden Fachinformationen, der S1-Leitlinie der DGPAED zur Behandlung der Hypophosphatämie und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (2). Der Jahresverbrauch pro Patient wurde in Milligramm / Mikrogramm und Anzahl an Durchstechflaschen, Tabletten bzw. Weichkapseln angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Die Angaben zum Verbrauch von Burosumab in Tabelle 3-7 wurden der Produktinformation von Crysvida[®] entnommen (1).

Die empfohlene Dosis Burosumab beträgt je nach Alter bei Therapieinitiierung zwischen 0,4 mg/kg und 0,8 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. In Abhängigkeit des Nüchtern-Serumphosphatwertes kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 1 mg-Dosis aufgerundet werden. Eine maximale Dosis von 90 mg darf nicht überschritten werden. Auf Grund der unterschiedlichen Dosierungsschemata zwischen den Patienten, angepasst an das Gewicht und Alter der Säuglinge, wurde zur Berechnung des Verbrauchs von Burosumab die gemittelte verabreichte Dosis der Studie BUR-207 von 1,0 mg/kg verwendet. Für die Herleitung des durchschnittlichen Körpergewichts der Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr wurden die Daten der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) herangezogen. Diese sind zwar älter als der Mikrozensus 2017, liefern jedoch eine höhere Genauigkeit der Daten für diese Altersgruppe. Aus den KiGGS-Daten ergab sich für die vorliegende Altersgruppe ein gemitteltes Gewicht von 8,15 kg (6).

Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts der pädiatrischen Population im Alter von < 1 Jahr von 8,15 kg gemäß KiGGS ergibt sich – gerundet auf die nächsten 1 mg – ein durchschnittlicher Verbrauch von 9 mg ($= 1,0 \text{ mg/kg} \times 8,15 \text{ kg} = 8,15 \text{ mg}$; aufgerundet auf 9 mg) Burosumab pro Patienten pro Gabe. Somit wird pro Gabe 1 Durchstechflasche à 10 mg Injektionslösung benötigt.

Auf 11 Monate gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 216 mg ($= 24 \text{ Behandlungstage} \times 9 \text{ mg}$) Burosumab pro Patient. Dies entspricht 24 Durchstechflaschen à 10 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Die Angaben zum Verbrauch von Phosphat in Tabelle 3-7 wurden der Fachinformation von Reducto[®]-spezial entnommen (3).

Die Dosierung von Reducto[®]-spezial für Kinder wird ausgehend von der Dosierung für die Erwachsenen in Abhängigkeit des Körpergewichts reduziert. Dabei soll eine Tagesdosis von 50 mg Phosphat pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten werden.

Für Kinder im Alter von unter einem Jahr beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 8,15 kg (6). Daraus lässt sich eine maximal erlaubte Tagesdosis an Phosphat von 407,5 mg ($= 8,15 \text{ kg} \times 50 \text{ mg/kg}$) ableiten. Da diese maximal erlaubte Tagesdosis bereits bei der Gabe

von einer nicht-teilbaren Tablette Reducto[®]-spezial à 612,2 mg überschritten wäre, können Kinder mit einem Alter von unter einem Jahr nicht mit Reducto[®]-spezial behandelt werden. Um die Therapie der Säuglinge mit einer geringeren Tagesdosis dennoch zu gewährleisten, erfolgt im Regelfall eine Behandlung durch Phosphatdosierungen und -applikationen mit nicht spezifischen Wirkstoffstärken – oft als Flüssigformulierung, in Pulverform oder durch das Zermahlen der Tabletten. Durch die benannten Darreichungsformen bestehen bei der Therapie deutliche Unsicherheiten bei der Dosierung des oralen Phosphats, weshalb der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich ist und sich nicht adäquat quantifizieren lässt (7).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Verbrauch von aktivem Vitamin D in Tabelle 3-7 wurden der S1-Leitlinie der DGPAED zur Behandlung der Hypophosphatämie entnommen (2). In der Fachinformation von Alfacalcidol Theramex[®] werden für Kinder und Jugendliche lediglich Anfangsdosierungen genannt (5). Eine Erhaltungsdosis geht aus der Fachinformation nicht hervor. Daher wird die Erhaltungsdosis gemäß der S1-Leitlinie der DGPAED zur Behandlung der Hypophosphatämie zugrunde gelegt.

Die empfohlene Dosis an aktivem Vitamin D beträgt 0,05 µg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 1 – 2 Einzelgaben. Für Kinder unter einem Jahr beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 8,15 kg gemäß KiGGS-Daten. Daraus lässt sich ein theoretischer durchschnittlicher Verbrauch von 0,41 µg ($= 8,15 \times 0,05 \text{ µg/kg}$) an aktivem Vitamin D pro Patient pro Tag berechnen. Da Alfacalcidol Theramex[®] ausschließlich als nicht-teilbare Weichkapsel in Dosierungen zu 0,25 µg, 0,5 µg und 1 µg verfügbar ist und sichergestellt werden muss, dass allen Patienten ausreichend aktives Vitamin D zugeführt werden kann, beläuft sich der tatsächliche Verbrauch auf 0,5 µg pro Patient pro Tag. Somit wird pro Tag genau eine 0,5 µg Weichkapsel benötigt. Auf ein Jahr gerechnet beträgt damit der durchschnittliche Verbrauch 167,5 µg ($= 335 \text{ Behandlungstage} \times 0,5 \text{ µg}$) an aktivem Vitamin D pro Patient. Dies entspricht 335 Weichkapseln à 0,5 µg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für

jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	2.123,53 € Crysvita® 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654878	2.001,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Phosphatsubstitution Filmtabletten	Keine Angabe zu den Kosten der Behandlung ermittelbar / patientenindividuell unterschiedlich	
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	57,75 € Alfacalcidol Theramex® 0,50 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,50 µg, PZN: 17841850	55,98 €
Stand Lauer Taxe: 15.06.2026 Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-8 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 15.06.2026 entnommen. Die Angaben zu den Kosten pro Packung des Präparats nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entspricht dem gelisteten Apothekenabgabepreis in Euro.

Die Preise nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro des Präparats ergeben sich dabei aus dem Apothekenabgabepreis der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, reduziert um die Summe der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens und der Apotheke. Bei der Ermittlung der Kosten wurden die folgenden gesetzlichen Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate und 5 % vom Apothekenverkaufspreis für verschreibungsfreie Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit

§ 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-8 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Crysvita® Durchstechflasche 10 mg/ml (PZN: 13654878)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 1.724,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (10 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 2.123,53 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V von 120,68 € ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.001,08 € (= 2.144,87 € - 1,77 € - 120,68 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Für die Kosten der Phosphatsubstitution können keine adäquaten Angaben getroffen werden (siehe Abschnitt 3.3.1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aktives Vitamin D

Alfacalcidol Theramex® 0,50 µg Weichkapseln (PZN: 17841850)

Der Festbetrag für eine Packung mit 100 Weichkapseln in der Wirkstärke 0,50 µg wurde auf 57,75 € festgesetzt. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 55,98 € (= 57,75 € - 1,77 €).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich

diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution	Patienten mit einer Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Keine Angabe zu den Kosten der Behandlung ermittelbar / patientenindividuell unterschiedlich		
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut der Produktinformation von Burosumab (Crysvita®) ist eine Messung des Serumphosphatspiegels in den ersten drei Behandlungsmonaten insgesamt vier Mal notwendig. Darüber hinaus ist die Anzahl der Messungen nicht quantifizierbar (1). Laut der Fachinformation von Phosphat (Reducto®-spezial) erfolgt die Dosierung von Phosphat unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Bei einer Langzeittherapie, welche bei der Indikation XLH angezeigt ist, sind

zusätzlich Blutuntersuchungen von Elektrolyten, Kreatinin und PTH durchzuführen (3). Laut der Fachinformation von aktivem Vitamin D (Alfacalcidol Theramex®) sollte die Dosierung basierend auf 2-wöchentlichen Messungen der Plasmakonzentrationen von Calcium und Phosphat eingestellt werden. Sobald die Dosierung festgelegt wurde, sollten alle 2-4 Wochen die Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin gemessen werden (5). Da die zuvor aufgeführten Untersuchungen jeweils auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, es sich um regelhafte Laborleistungen handelt und bzw. oder die Untersuchungen patientenindividuell durchzuführen sind, stellen die Untersuchungen gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar. Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen von Crysvita®, Reducto®-spezial und Alfacalcidol Theramex® hervorgehen, bleiben an dieser Stelle ebenfalls unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt (3, 5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypo-phosphatämie.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Phosphatsubstitution (Reducto-spezial®) Filmtabletten	Patienten mit einer Hypo-phosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/ Osteomalazie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	48.025,92 €	-	-	48.025,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat-substitution (Reducto-spezial®) Filmtabletten	Patienten mit einer Hypo-phosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Keine Angabe zu den Kosten der Behandlung ermittelbar / patientenindividuell unterschiedlich			
Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/ Osteomalazie	187,53 €	-	-	187,53 €

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten, wurden die Angaben aus Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Patienten nur über eine maximale Therapiedauer von 11 Monaten Burosumab erhalten. Damit ergibt sich für die Jahrestherapiekosten von Burosumab die folgende Berechnung:

$$24 \text{ Behandlungszyklen} \times 2.001,08 \text{ € pro Gabe/Packung Burosumab} \approx 48.025,92 \text{ €}.$$

Da bei der Behandlung mit Burosumab weder zusätzlich notwendige noch sonstige GKV-Leistungen anfallen, liegen damit die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten von Burosumab bei 48.025,92 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Auf Grund der in Abschnitt 3.3.2 hergeleiteten Limitation bei der Berechnung und Gabe der korrekten Dosierung der Phosphatsubstitution, lassen sich für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine durchschnittlichen Jahrestherapiekosten errechnen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aktives Vitamin D

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Patienten nur über eine maximale Therapiedauer von 11 Monaten aktives Vitamin D erhalten. Damit ergibt sich für die Jahrestherapiekosten von aktivem Vitamin D die folgende Berechnung:

$$(335 \text{ benötigte Tabletten} / 100 \text{ Tabletten pro Packung}) \times 55,98 \text{ € pro Gabe/Packung aktives Vitamin D} \approx 187,53 \text{ €}$$

Da bei der Behandlung mit aktivem Vitamin D weder zusätzlich notwendige noch sonstige GKV-Leistungen anfallen, liegen damit die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der Therapie mit aktivem Vitamin D bei 187,53 €.

Alle angegebenen Kosten lassen sich auch aus der Berechnung der Kosten zu Lasten der GKV in der vorliegenden Zielpopulation entnehmen (8).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Burosumab ist angezeigt zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es vor Burosumab keine zufriedenstellende Behandlung gab (9). Eine Behandlung mit Burosumab wird bei allen Patienten mit XLH sowohl ohne Vortherapie als auch mit Vortherapie (orales Phosphat und aktives Vitamin D) angestrebt.

Kontraindikationen für eine Burosumab-Behandlung sind lediglich die Überempfindlichkeit gegenüber der eigentlichen Wirksubstanz sowie die gleichzeitige Anwendung von oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten. Zudem darf Burosumab nicht angewendet

werden, wenn die Serumphosphat-Konzentration (nüchtern) über dem oberen altersbezogenen Normbereich liegt oder beim Vorhandensein einer schweren Niereninsuffizienz oder terminalen Niereninsuffizienz (1). Sowohl die Studiendaten der Studie BUR-CL207 als auch die Daten des herangezogenen Evidenztransfers bestätigen die gute Verträglichkeit und das positive Nutzen-Risiko-Profil von Burosumab. Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie mit Phosphat, die mit schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. einem sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus einhergeht, ist das Risiko einer ektopischen Mineralisierung der Nieren sowie die Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus unter Burosumab nicht signifikant erhöht. Nur ein Patient beendete die Studie BUR-CL207 vorzeitig und dies auch nur, weil er anstatt dessen Burosumab als Standard of Care erhielt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nach derzeitigen Erkenntnissen werden weiterhin Kinder mit XLH auf Burosumab umgestellt oder neu eingestellt. Zum aktuellen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Burosumab im Anwendungsgebiet XLH bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (Summary of product characteristics/Fachinformation).

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Burosumab (Crysvita®), Phosphat (Reducto®-spezial) und aktivem Vitamin D (Alfacalcidol Theramex®) sowie für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die AMPPreisV und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.06.2026 aus der Lauer-Taxe.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Crysvita®, Reducto®-spezial und Alfacalcidol Theramex® entnommen (3, 5). Falls aus den Fachinformationen keine eindeutigen Angaben zum Behandlungsmodus oder zum Verbrauch hervorgingen, wurden die Angaben der S1-Leitlinie der DGPAED verwendet (2). Bei körpertypabhängigen Dosierungen wurden die Körpermaße für Kinder und Jugendliche der KiGGS zugrunde gelegt (6).

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den Fachinformationen von Crysvita®, Reducto®-spezial und Alfacalcidol Theramex® entnommen (3, 5). Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026 2026 [Abgerufen am: 11.06.2026].
2. DGPAED. S1-Leitlinie Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. 2022.
3. Hormosan Pharma GmbH. Reducto®-spezial - Fachinformation 2018 [Abgerufen am: 29.07.2025]. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009975>.
4. GBE. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2017 [Abgerufen am: 12.08.2025]. https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=13921966&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
5. Theramex Ireland Limited. Alfacalcidol Theramex Weichkapseln - Fachinformation 2021. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023799>.
6. Bergmann E, Ellert U, Eis D, Gaber E, Hagen C, Helm D, et al. Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2009. p. 189.
7. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381–8.
8. Kyowa Kirin GmbH. Berechnung der Kosten zu Lasten der GKV in der XHL-Zielpopulation < 1 Jahr von Burosumab (Crysvita®). 2026.

9. EMA. *Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia* 2014 [Abgerufen am: 28.05.2025].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3141351-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-monoclonal-igg1-antibody-fibroblast-growth-factor-23-treatment-x-linked-hypophosphataemia_en.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

Dosierung

Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete

Orale Phosphatpräparate und aktive Vitamin-D-Derivate (z. B. Calcitriol) müssen 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Da Burosumab jedoch die Synthese von aktivem Vitamin D erhöht (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Bedarf der Patienten für einen Ersatz oder eine Ergänzung mit inaktivem Vitamin D abgeklärt werden. Ein Vitamin-D-Ersatz oder eine Supplementierung mit inaktiven Formen kann entsprechend den lokal geltenden Leitlinien unter Überwachung der Serumkalzium- und Serumphosphatwerte begonnen oder fortgesetzt werden. Zu Behandlungsbeginn muss der Nüchtern-Serumphosphatspiegel unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzlich zur regelmäßigen Überwachung während der Behandlung sollte die Kalziumkonzentration im Serum vor Einleitung der Behandlung und 1–2 Wochen nach Einleitung und Dosisanpassungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphataemia, XLH)***Dosierung bei Säuglingen mit XLH im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten***

Vor Beginn der Behandlung sollte eine Hypophosphatämie durch Nüchtern-Serumphosphatwerte unterhalb der altersadjustierten unteren Normgrenze (LLN) bestätigt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 1-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden.

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisanpassung über einen Zeitraum von 6 Wochen alle 2 Wochen und in den folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen bestimmt werden, danach entsprechend klinischer Notwendigkeit (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,2-0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosiserhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Dosisumstellung im Alter von 6 Monaten

Ab einem Alter von 6 Monaten ist, falls beim Patienten eine Dosiserhöhung erforderlich ist, das nachstehend beschriebene Dosierungsschema anzuwenden.

Dosierung bei Säuglingen mit XLH im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr

Vor Beginn der Behandlung sollte eine Hypophosphatämie durch Nüchtern-Serumphosphatwerte unterhalb der altersadjustierten LLN bestätigt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 1-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden.

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisanpassung über einen Zeitraum von 6 Wochen alle 2 Wochen und in den folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen bestimmt werden, danach entsprechend klinischer Notwendigkeit (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosiserhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Dosisumstellung im Alter von 1 Jahr

Ab einem Alter von 1 Jahr ist, falls beim Patienten eine Dosiserhöhung erforderlich ist, das nachstehend beschriebene Dosierungsschema anzuwenden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 90 mg.

Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung soll der Nüchtern-Serumphosphatwert im ersten Behandlungsmonat alle 2 Wochen gemessen werden, in den darauffolgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Blutproben zur Bestimmung des Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht (maximal 90 mg) erhöht werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosiserhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Dosisumstellung im Alter von 18 Jahren

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren sollen entsprechend den oben genannten Dosierungsempfehlungen behandelt werden. Im Alter von 18 Jahren sollte der Patient auf die Dosis für Erwachsene umgestellt und das nachfolgend beschriebene Dosierungsschema angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit XLH

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht, auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet, bis zu einer Höchstdosis von 90 mg alle 4 Wochen.

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte im ersten Monat der Behandlung alle 2 Wochen zu messen, in den anschließenden 2 Monaten alle 4 Wochen und danach je nach Bedarf. Die Nüchtern-Serumphosphatwerte sind 2 Wochen nach der vorausgegangenen Dosis Burosumab zu messen. Bewegt sich der Serumphosphatwert im Normalbereich, soll die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Dosissenkung

Wenn der Serumphosphatwert oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs liegt, sollte die nächste Dosis zurückbehalten und der Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut bestimmt werden. Der Patient muss Serumphosphatwerte unterhalb des Normalbereichs aufweisen, bevor die Burosumab-Behandlung wiederaufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des Normalbereichs liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der initialen Anfangsdosis bis zu einer Höchstdosis von 40 mg alle 4 Wochen wiederaufgenommen werden. Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis nach ärztlichem Ermessen alle 4 Wochen schrittweise um bis zu 1,0 mg/kg auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet (bis zu einer maximalen (Gesamt-)Verabreichungsdosis von 90 mg), erhöht werden. Der Serumphosphatspiegel sollte 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung erneut kontrolliert werden.

Alle Patienten

Zur Senkung des Risikos für eine ektopische Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des normalen Referenzbereichs anzustreben (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Die Behandlungen können 3 Tage vor oder nach dem geplanten Behandlungstermin durchgeführt werden, wenn dies aus praktischen Gründen erforderlich ist. Wenn ein Patient eine Dosis verpasst, sollte die Behandlung mit Burosumab so bald wie möglich mit der verschriebenen Dosis wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Burosumab darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit XLH unter einem Alter von 4 Monaten wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Basierend auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien bei Studienteilnehmern im Alter von < 12 Monaten (siehe Abschnitt 5.1) scheint die Elimination bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 12 Monaten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten im Alter von $\geq$ 12 Monaten relativ langsamer zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Einzelheiten zur Anfangsdosis und zu Dosisanpassungen in dieser Population sind oben beschrieben.

Ältere Patienten

Zu Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Burosumab soll in Oberarm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel injiziert werden.

Die Höchstmenge des Arzneimittels pro Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Wenn an einem Behandlungstag eine größere Menge als 1,5 ml gegeben werden muss, ist die Gesamtmenge des Arzneimittels auf zwei Dosen aufzuteilen und an zwei oder mehr verschiedenen Injektionsstellen zu injizieren. Die Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Dosen unter 10 mg sollte die Durchstechflasche mit einer Konzentration von 10 mg/ml verwendet werden, um eine genaue Dosierung sicherzustellen.

Zur Handhabung von Burosumab vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei manchen Patienten kann eine Selbstanwendung/Anwendung durch eine Betreuungsperson mit der Durchstechflasche und/oder der Fertigspritze in Frage kommen. Sobald keine unmittelbaren Dosisanpassungen mehr zu erwarten sind, kann die Anwendung von einer Person vorgenommen werden, die sachgerecht in die Injektionstechniken eingewiesen worden ist. Nach der Einleitung der Behandlung oder nach einer Dosisänderung sollte die erste Selbstanwendung einer Dosis unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Die klinische Überwachung des Patienten, einschließlich der Überwachung der Phosphatspiegel, muss je nach Bedarf und entsprechend den Anweisungen weiter unten fortgesetzt werden. Der für Patienten bestimmte Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage enthält eine ausführliche Anleitung.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit oralen Phosphatpräparaten, aktiven Vitamin-D-Derivaten (siehe Abschnitt 4.5).

Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Normalbereichs aufgrund des Risikos für eine Hyperphosphatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen

Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultrasonographie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden. Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Kalzium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1 Monat -2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.

Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -senkung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

Zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie muss die Behandlung mit Burosumab bei Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie unterbrochen werden, wenn sie sich einer Behandlung des zugrunde liegenden Tumors unterziehen. Die Burosumab-Behandlung soll nur dann wiederaufgenommen werden, wenn der Serumphosphatwert des Patienten unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus

Bei Patienten, die mit Burosumab behandelt wurden, wurden erhöhte Kalzium- oder Parathormonwerte im Serum gemeldet. Faktoren wie Hyperparathyreoidismus, längere Immobilisierung, Dehydratation, Hypervitaminose D oder Nierenfunktionsstörungen können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Insbesondere bei Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet. Die Kalzium- und Parathormonwerte im Serum sollten vor und während der Behandlung mit Burosumab kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperkalzämie ($> 3 \text{ mmol/l}$) sollte Burosumab erst dann gegeben werden, wenn die Hyperkalzämie ausreichend behandelt ist.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt, sollte die Behandlung unterbrochen (siehe Abschnitt 4.8) und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

Überempfindlichkeit

Therapeutische Proteine wie Burosumab können Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. In klinischen Studien wurden leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Ausschlag an der Injektionsstelle) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung**CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen**

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Durchstechflasche; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 15,30 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 30,61 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,335 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzimimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe

imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht, daher wird eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Burosumab und für mindestens 14 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Burosumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Burosumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und kurz darauf bis auf niedrige Konzentrationen zurückgehen. Daher kann ein Risiko kurzzeitig für das gestillte Neugeborene nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Burosumab während der Stillzeit nur bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Burosumab auf die Fertilität des Menschen vor. Es wurden keine spezifischen Fertilitätsstudien mit Burosumab an Tieren durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Burosumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Burosumab kann ein Schwindelgefühl auftreten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten mit XLH in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 214 Wochen beziehen (mit

einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Fieber (53 %), Husten (52 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (48 %), Kopfschmerz (43 %), Erbrechen (43 %), Schmerz in einer Extremität (38 %), Zahnabszess (36 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Diarrhoe (25 %), Ausschlag (19 %), Übelkeit (18 %), Obstipation (14 %) und Zahnkaries (10 %).

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit XLH oder erwachsenen Patienten mit TIO in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 300 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Rückenschmerzen (30 %), Reaktion an der Injektionsstelle (29 %), Kopfschmerz (28 %), Zahninfektion (28 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Muskelkrämpfe (18 %), Restless-Legs-Syndrom (16 %), Schwindelgefühl (16 %) und Obstipation (13 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 (XLH, pädiatrische Patienten) und in Tabelle 2 (XLH und TIO, erwachsene Patienten) aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die nach folgender Konvention definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-1: Gemeldete Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit XLH im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren, die in klinischen Studien (N=136) und nach der Markteinführung beobachtet wurden

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahnabszess ¹
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hyperparathyreoidismus ² (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperkalzämie ^{3,4} (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hyperkalziurie ⁵
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten ⁶
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindelgefühl ⁷

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen Übelkeit Diarrhoe Obstipation Zahnkaries
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁸
	Häufig	Urtikaria ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität
	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁹ Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ¹⁰
	Häufig	Erhöhte Parathormonwerte im Blut (siehe Abschnitt 4.4) ⁴
	Nicht bekannt	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ¹¹
1 Zahnabszess beinhaltet: Zahnabszess, Zahninfektion und Zahnschmerzen 2 Hyperparathyreoidismus beinhaltet: Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus und tertiärer Hyperparathyreoidismus 3 Hyperkalzämie beinhaltet: Hyperkalzämie und erhöhte Kalziumwerte im Blut 4 In klinischen Studien beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt 5 Hyperkalziurie beinhaltet: Hyperkalziurie und erhöhte Kalziumwerte im Urin 6 Husten beinhaltet: Husten und Husten mit Auswurf 7 Schwindelgefühl beinhaltet: Schwindel und Belastungsschwindel 8 Ausschlag beinhaltet: Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und pustulöser Ausschlag 9 Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle. 10 Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt. 11 Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie		

Tabelle 3-2: Beobachtete Nebenwirkungen bei Erwachsenen (N = 203) mit XLH (N = 176) und TIO (N = 27) in klinischen Studien und nach der Markteinführung

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahninfektion ¹
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hyperparathyreoidismus ^{2,4} (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkalzämie ^{3,4} (siehe Abschnitt 4.4) Hyperkalziurie ^{5,6}
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz ⁷
	Sehr häufig	Schwindelgefühl
	Sehr häufig	Restless-Legs-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag ⁸ Urtikaria ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen
	Sehr häufig	Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁹
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ¹⁰
	Häufig	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ¹¹ Erhöhte Parathormonwerte im Blut (siehe Abschnitt 4.4) ¹²

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
1 Zahninfektion beinhaltet: Zahnabszess, Zahninfektion und Zahnschmerzen 2 Hyperparathyreoidismus beinhaltet: Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus und tertiärer Hyperparathyreoidismus 3 Hyperkalzämie beinhaltet: Hyperkalzämie und erhöhte Kalziumwerte im Blut 4 In klinischen Studien bei TLO beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt 5 In klinischen Studien bei XLH beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt 6 Hyperkalziurie beinhaltet: Hyperkalziurie und erhöhte Kalziumwerte im Urin 7 Kopfschmerz beinhaltet: Kopfschmerz und Missempfindungen im Kopf 8 Ausschlag beinhaltet: Ausschlag, papulöser Ausschlag und erythematöser Ausschlag 9 Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Entzündung an der Injektionsstelle 10 Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt 11 Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie 12 In klinischen Studien bei XLH und TIO beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche mit XLH:

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, Bluterguss, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 48 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten meist 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Bei Patienten mit XLH betrug im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 12 %, sowohl in der Burosumab- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe (Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, Ausschlag, Bluterguss, Schmerzen, Pruritus und Hämatom).

Bei Patienten mit TIO betrug die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 22 % (Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle), wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorging.

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Urtikaria, Anschwellen des Gesichts, Dermatitis usw.) wurden bei 39 % der Kinder und Jugendlichen gemeldet, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Alle gemeldeten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren leicht oder mittelschwer.

Bei den Patienten mit XLH war die Inzidenz potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 bei den mit Burosumab und Placebo behandelten Erwachsenen vergleichbar (6 %).

Bei den Patienten mit TIO lag die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (Ausschlag, arzneimittelbedingter Ausschlag und Überempfindlichkeit) bei 30 %, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorging.

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung wurde bei etwa 8 % der Kinder und Jugendlichen ein erniedrigter 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel festgestellt, der möglicherweise auf eine verstärkte Umwandlung in aktiviertes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zurückzuführen ist. Eine Supplementierung mit inaktivem Vitamin D konnte die Plasmaspiegel erfolgreich normalisieren.

Hyperphosphatämie

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 9 Patienten (13,2 %) in der Burosumab-Gruppe mindestens einmal hohe Serumphosphatwerte; bei 5 dieser 9 Patienten waren Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan erforderlich. Nach Beginn der Burosumab-Behandlung in der unverblindeten Fortsetzungsphase der Behandlung zeigten 8 Patienten (12,1 %) in der Placebo→Burosumab-Gruppe hohe Serumphosphatspiegel. Vier dieser 8 Patienten benötigten Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan. Bei allen Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien erfüllten, wurde die Dosis um 50 % reduziert. Ein einziger Patient (1 %) benötigte eine zweite Dosisreduktion wegen anhaltender Hyperphosphatämie.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11 % der Patienten Hyperphosphatämien, die mittels Dosisreduktion kontrolliert werden konnten, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 etwa 12 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Burosumab und 8 % der Patienten in der Placebogruppe eine Verschlechterung des Restless-Legs-Syndroms gegenüber der Ausgangssituation oder ein neu auftretendes Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11 % der Patienten ein Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Immunogenität

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Insgesamt lag die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Burosumab bei pädiatrischen Patienten, bei denen Burosumab angewendet wurde, bei 11 %, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Inzidenz von neutralisierenden ADA bei pädiatrischen Patienten betrug 3 %. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Inzidenz von Patienten mit positiven Testergebnissen auf ADA gegen Burosumab in klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH oder TIO lag bei 15 %, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht. Keiner dieser Patienten entwickelte neutralisierende ADA. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien an Patienten mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 2,0 mg/kg

Körpergewicht bzw. einer Höchstdosis von 90 mg alle zwei Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 1,0 mg/kg Körpergewicht oder einer maximalen Gesamtdosis von 128 mg alle 4 Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit TIO wurden Dosen von bis zu 2,0 mg/kg oder einer maximalen Gesamtdosis von 184 mg alle 4 Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, Burosumab abzusetzen und die biochemische Reaktion zu beobachten.

Die Informationen aus der Produktinformation haben den Stand von 10.06.2026 (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gemäß den Angaben aus Anhang II Abschnitt B wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung bzw. Anhang I, Abschnitt 4.2 der Produktinformation hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Produktinformation besagt, dass die Behandlung mit Burosumab von einem Arzt eingeleitet werden muss, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat .

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan entnommen (1, 2).

Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Bedeutsame Risiken von Crysvita[®], sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Bedeutsame Risiken können als erkannt oder möglich betrachtet werden. Erkannte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für eine Verknüpfung mit der Anwendung von Crysvita[®], vorliegen. Mögliche Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-13: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen	
Bedeutsame erkannte Risiken	Schwere Hyperkalzämie bei Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus
Bedeutsame mögliche Risiken	Ektopische Mineralisierung Toxizität für die weiblichen Fortpflanzungsorgane
Fehlende Informationen	Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung Daten zur Langzeitsicherheit

Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken und fehlenden Informationen

Tabelle 3-14: Liste über bedeutsame mögliche Risiken und fehlende Informationen

Bedeutsames erkanntes Risiko: Schwere Hyperkalzämie bei Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Aus Daten nach der Markteinführung hervorgehendes, identifiziertes Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit moderater bis schwerer Hyperkalzämie oder einem hohen Risiko, eine solche zu entwickeln, insbesondere Patienten mit einem zugrunde liegenden tertiären Hyperparathyreoidismus, bei denen zusätzliche Risikofaktoren wie längere Immobilisierung, Dehydrierung, Hypervitaminose oder Nierenfunktionsstörung vorliegen.
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Auffälligkeiten hinausgehen:</u> • Zielgerichteter Fragebogen zur Nachverfolgung im Zusammenhang mit Hyperkalzämie. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung:</u> • Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.4, 4.8, der Produktinformation • Abschnitte 2 und 4 der Fachinformation <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefs
Bedeutsames mögliches Risiko: Ektopische Mineralisierung	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	In nichtklinischen und klinischen Entwicklungsprogrammen festgestelltes potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei der konventionellen Therapie wird die ektopische Mineralisierung durch Phosphatverlust im Urin, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie und Hyperkalziurie verursacht, die auf eine übermäßige orale Phosphat- und 1,25(OH) ₂ D-Gabe zurückzuführen sind. In der bisherigen

	Literatur lag die Prävalenz der Nephrokalzinose bei konventioneller Therapie bei bis zu 100 % und stand im Zusammenhang mit einer aggressiven Behandlung. Selbst unter den neuen Therapieempfehlungen wurde bei bis zu 26 % der erwachsenen Patienten, die in das Studienprogramm von Burosumab aufgenommen wurden, Burosumab-naiv waren und zuvor einer oralen Phosphat- und/oder 1,25(OH)₂D-Therapie ausgesetzt waren, bei der Nierenultraschalluntersuchung zu Studienbeginn eine ektopische Mineralisierung festgestellt. Bei XLH-Patienten unter Phosphattherapie mit sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus wurden Herzklappen- oder Aortenverkalkungen beobachtet. Auch bei Nierenerkrankungen im Endstadium liegt unvermeidlich eine Hyperphosphatämie vor. Die Literatur berichtet über Komplikationen der Hyperphosphatämie bei dieser Patientengruppe, die direkt auf XLH-Patienten übertragbar sind. u diesen Komplikationen gehörten sekundärer Hyperparathyreoidismus und kardiovaskuläre Verkalkungen, einschließlich hämodynamischer Störungen (z. B. erhöhter Herzschlagindex, erhöhter systolischer und erniedrigter diastolischer Blutdruck, erhöhter Pulsdruck und erhöhte Pulswellengeschwindigkeit) sowie weitverbreitete kardiovaskuläre Verkalkungen (z. B. Koronararterien, Herzklappen, Myokard usw.). Des Weiteren wurden kardiovaskuläre Verkalkungen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht, darunter Myokardinfarkt, tödliche Arrhythmien, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen.
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung:</u> • XLH PASS in Europa • Siehe Tabelle 3-15
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3 der Produktinformation • Abschnitt 2 der Fachinformation <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Bedeutsames mögliches Risiko: Toxizität für die weiblichen Fortpflanzungsorgane	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	In nichtklinischen und klinischen Entwicklungsprogrammen festgestelltes potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Frauen im gebärfähigen Alter; schwangere Frauen; stillende Frauen
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung:</u> • XLH PASS in Europa • Siehe Tabelle 3-15
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3 der Produktinformation • Abschnitt 2 der Fachinformation <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine

Fehlende Informationen: Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren	
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine
Bedeutsames mögliches Risiko: Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung	
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung:</u> • XLH PASS in Europa • Siehe Tabelle 3-15
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.4 der Produktinformation • Abschnitt 2 der Fachinformation <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Fehlende Informationen: Daten zur Langzeitsicherheit	
Weitere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung:</u> • XLH PASS in Europa • Siehe Tabelle 3-15
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine

Tabelle 3-15: Weitere Studien im Rahmen des Entwicklungsplans nach der Zulassung für CRYSVITA®

Studienname	Rationale	Studienziele
Nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) zu Burosumab bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie	Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene, chronische, deformierende Knochenerkrankung, die durch einen Überschuss an Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF23) gekennzeichnet ist, was zu einer erhöhten Phosphatausscheidung im Urin, einer verminderten $1,25(\text{OH})_2\text{D}$-Synthese und einer daraus resultierenden Hypophosphatämie führt. Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der an FGF23 bindet und dessen übermäßige biologische Aktivität hemmt, wodurch die klinischen Folgen der XLH durch die Wiederherstellung normaler Serumphosphatwerte minimiert werden. Der Inhaber der Zulassung (MAH) für Burosumab hat in Zusammenarbeit mit XLH-Spezialisten ein europäisches XLH-Register eingerichtet, um die Behandlung, den Krankheitsverlauf und die Langzeitergebnisse von XLH bei Kindern und Erwachsenen zu charakterisieren. Die PASS-Studie wird auf der Grundlage der im Register gesammelten Daten durchgeführt.	<u>Primäre Ziele:</u> 1) Die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen bei Kindern ab 1 Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, bei Jugendlichen während der Skelettwachstumsphase und radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, die mit Burosumab behandelt werden zu evaluieren. Dies beinhaltet u. a. folgende unerwünschte Ereignisse: Tod, Hospitalisierung, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung und erhöhte Konzentrationen des Parathormons. 2) Die Evaluation der Häufigkeit sowie der Ausgang von Schwangerschaften bei Patientinnen, die mit Burosumab behandelt werden. 3) Die Evaluation der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten, die zu Beginn der Burosumab-Behandlung eine milde-moderate chronische Nierenerkrankung aufweisen. <u>Sekundäre Ziele:</u> 1) Die Durchführung einer retrospektiven Kohortenstudie, bei der die unerwünschten Ergebnisse, die unter Burosumab auftreten mit denen verglichen werden, die bei Patienten auftreten, die alternative XLH-spezifische Therapien erhalten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf den EPAR sowie auf den aktuellen Risk Management Plan (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026 2026 [Abgerufen am: 11.06.2026].
2. EMA. Crysvita : EPAR - Risk-management-plan summary. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Kontrolle des Nüchtern- Serumphosphatwertes	„Vor Beginn der Behandlung sollte eine Hypophosphatämie durch Nüchtern-Serumphosphatwerte unterhalb der altersadjustierten unteren Normgrenze (LLN) bestätigt werden.“ „Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisanpassung über einen Zeitraum von 6 Wochen alle 2 Wochen und in den folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen bestimmt werden, danach entsprechend klinischer Notwendigkeit (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosiseinnahme zu entnehmen“ (Abschnitt 4.2) „Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht	Ja

		werden.“ (Seite X, Abschnitt 4.4)	
2	Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose	„Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultrasonographie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
3	Überwachung des alkalischen Phosphatasewertes im Plasma	„Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultrasonographie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden. Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Kalzium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1 Monat -2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.“ (Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
4	Überwachung des Kalziumwertes im Plasma		
5	Überwachung des Parathormonwertes im Plasma		
6	Überwachung des Kreatininwertes im Plasma		
7	Kontrolle des Kalziumwertes im Urin	„Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.“ (Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
8	Kontrolle des Phosphatwertes im Urin		
9	Messung des postprandialen Serumphosphats	„Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.“ (Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
10	Kontrolle des Serumparathormon-Wertes	„Es wird dazu geraten, den Serumparathormon-Wert in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.“ (Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers die aktualisierte Fachinformation noch nicht vorlag, wurden die Informationen aus der aktuellen Produktinformation entnommen. Die Informationen aus der Produktinformation haben den Stand vom 10.06.2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Gebührenordnungsposition gemäß EBM	Leistung gemäß EBM
1	Kontrolle des Nüchtern-Serumphosphatwertes	32086	Phosphor anorganisch

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 2. Quartals 2026 zugrunde (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nach Einschätzung von Kyowa Kirin liegen derzeit keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2026) abgebildet werden.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026 2026 [Abgerufen am: 11.06.2026].
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026 2026 [Abgerufen am: 28.05.2026].
<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Der Anteil von deutschen Prüfungsteilnehmern in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel lag unterhalb von 5 %. Darum wird auf eine detaillierte Darstellung der Nationalität der Prüfungsteilnehmern in den jeweiligen Studien verzichtet.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.