

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 A

X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	13
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	20
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	22
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	23
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	27
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	29
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	35
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	40
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	41
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	42
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	43
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	46
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	46
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	47
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	50
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus den identifizierten Quellen ...	15
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen	19
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von XLH innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland	20
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	22
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	28
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	29
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
Tabelle 3-10: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	34
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	37
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	38
Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr	38
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	40
Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz-Plan [2, 3]	48
Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3]	48

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modifizierte Darstellung der Auswirkung von PHEX-Funktionsverlustmutation auf die Phosphathomöostase nach Razzaque 2009 [7] und Martin et al. 2012 [8].....	10
Abbildung 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zu E83.3 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase [34]	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Abgabeverkaufspreis
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FGF23	Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G 1
Inkl.	Inklusive
IU	International Unit
KRN23	Ursprüngliche Wirkstoffbezeichnung für Burosumab
NORD	<i>National Organization of Rare Diseases</i>
OTC	<i>Over the counter</i>
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: <i>phosphate-regulating neutral endopeptidase</i>)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risikomanagement-Plan (engl.: <i>risk management plan</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
USA oder US	Vereinigte Staaten von Amerika
XLH	X-chromosomal gebundene 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 gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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 das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Burosumab (Crysvita®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35 a Abs. 1 S Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Es wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Burosumab ist für folgende Indikation zugelassen:

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

Zur vereinfachten Darstellung wird im weiteren Verlauf des Dossiers die Zielpopulation als „Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren“ bezeichnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich das Skelett in der Wachstumsphase befinden muss.

Am 10.11.2014 wurde Burosumab durch die Europäische Arzneimittelkommission (EMA) die *Orphan Designation*, d. h. der Status eines Arzneimittels für die Behandlung eines seltenen Leidens, in der Indikation X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) zugesprochen [2]. Dieser Status wurde durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) im Rahmen des Zulassungsprozesses im *European Public Assessment Report* (EPAR) bestätigt [3].

Der medizinische Zusatznutzen gilt für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) im Anwendungsgebiet XLH nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden.

Die Nutzenbewertung von Burosumab (Crysvita®) für das Anwendungsgebiet XLH erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Dabei handelt es sich um die beiden Phase-II-Studien UX023-

CL205 mit Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren und UX023-CL201 mit Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren.

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 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 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es fand ein Beratungsgespräch am 08. November 2017 in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt. Dieses wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2017-B-176 geführt [4].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Burosumab wurde der Fachinformation entnommen [1]. Die Angaben zum Orphan Drug Status von Burosumab stammen aus der Opinion for Orphan Designation der EMA [2] und aus dem EPAR [3]. Allgemeine Angaben zu Orphan Drugs wurden der EG-Richtlinie des europäischen Parlaments und SGB V entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
2. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR) von Crysvita (Dokument vom 14. Dezember 2017). [Zugriff: 13.03.2018].

URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/004275/WC500245539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf).

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-MutzeV Beratungsanforderung 2017-B-176.

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.

Beschreibung der Erkrankung XLH

Phosphat ist ein integraler Bestandteil vieler biologischer Prozesse, einschließlich Skelettmineralisierung und Skelettgesundheit, Zell-Signalwege und als Bestandteil von Adenosintriphosphat (ATP) im Energiestoffwechsel sowie als integraler Baustein der DNA. Die klinischen Manifestationen und Morbiditäten bei Kindern mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) resultieren aus überschüssigen FGF23 im Serum was im Ergebnis zu einer chronischen Hypophosphatämie führt. Dazu gehört eine gestörte Knochenmineralisierung, die sich als schlechte Skelettgesundheit manifestiert und das Wachstum und die Mobilität beeinträchtigt. Die Mehrheit der betroffenen Kinder zeigen schweren Fehlstellungen wie O- (Genua vara) oder X-Beine (Genua valga). Solche Defekte können zu Ganganomalien und Beinlängen-Anomalien führen. Aufgrund dessen können Kinder und Erwachsene unter Schmerzen und funktionellen Einschränkungen während ihres gesamten Lebens leiden. Selten leiden XLH-Patienten auch an Hörverlust [1-3]. Zudem können zahnärztliche Anomalien aufgrund von Defekten im Dentin auftreten. Dadurch kommt es zu gestörter Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormer Zahnschmelzbildung. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass außer endogenen Zahnwurzelfehlbildungen auch an der Zahnwurzel Entzündungen durch das Eindringen von Mikroorganismen in Mikropalten im Zahnschmelz oder in pathologisch veränderte Mikrostrukturen im Zahnschmelz entstehen können, ohne dass kariöse Läsionen sichtbar sind. Durch den Schmelzverlust und das Ausbleiben des Speichelflusses entsteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen im Mundbereich [3, 4].

Die XLH ist eine seltene erbliche Stoffwechselstörung der Phosphathomöostase, die durch eine Osteomalazie, Knochenschmerz und -deformation, verminderte Wachstumsrate (Kleinwuchs), Hypophosphatämie, abnorme Phosphatresorption und Störung des Vitamin-D-Metabolismus gekennzeichnet ist. XLH wird durch eine Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen verursacht, das X-chromosomal dominant weitervererbt wird. *PHEX* kodiert eine membrangebundene Endopeptidase, die in Knochen und Zähnen, allerdings nicht in den Nieren, exprimiert wird [5, 6].

Wenn der Vater die Erkrankung hat, dann sind alle Töchter ebenfalls von dieser Erkrankung betroffen, wogegen die Söhne alle gesund wären. Wenn wiederum die Mutter die Mutation trägt, vererbt sie die XLH zu 50 % an ihre Kinder, unabhängig vom Geschlecht [6].

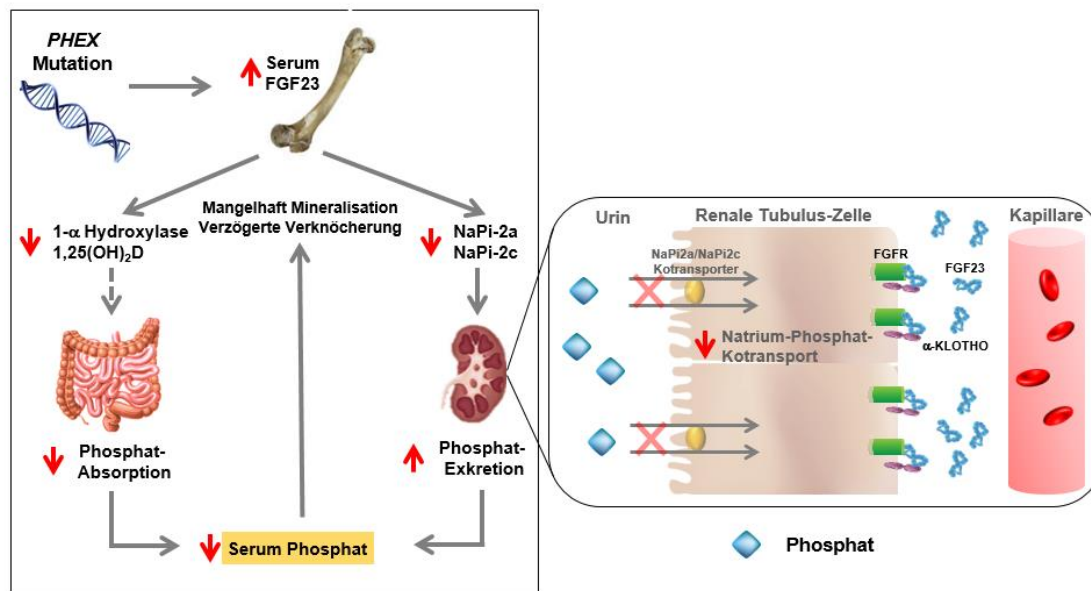


Abbildung 3-1: Modifizierte Darstellung der Auswirkung von *PHEX*-Funktionsverlustmutation auf die Phosphathomöostase nach Razzaque 2009 [7] und Martin et al. 2012 [8]

Die Diagnose einer XLH basiert auf einer konsistenten 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 nach Sanger) oder eine Stammbaumanalyse bestätigt werden, um andere (z.B. ernährungsbedingte) Ursachen der Hypophosphatämie auszuschließen. Dies wird jedoch für die Anwendung von Burosumab nicht vorausgesetzt. Bei der XLH treten sowohl spontan als auch familiär bedingte Formen auf. Die Detektionsrate der spontan Hypophosphatämie liegt mit 20 % deutlich niedriger als die der familiär bedingten XLH [3, 9-11].

Charakterisierung der Zielpopulation für XLH

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

„CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“ [12]

Die Zielpopulation umfasst Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren mit einer erblichen bzw. X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie, wobei sich das Skelett in der Wachstumsphase befinden muss. 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 nicht. Aufgrund der Rachitissymptomatik kann eine Einteilung nach Krankheitsschweregrad vorgenommen werden. Der für die ernährungsbedingte Rachitissymptomatik validierte *Rickets Severity Score* (RSS) kann für die Einteilung herangezogen werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Therapieoptionen und Komplikationen bei XLH

Es gibt keine Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie behandelt. Die konventionelle Therapie besteht derzeit lediglich aus einer Phosphatsubstitution, welche die Dysregulation des Mineralstoffhaushaltes ausgleichen soll. Um die dabei mögliche Nebenwirkung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, die durch das intermittierende höhere Phosphat zu einer kompensatorischen Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon (PTH) führt, zu vermeiden, empfiehlt die S1-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution [10]. Die Behandlung mit Phosphat und Calcitriol kann sehr aufwändig sein, da die Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, die eine Titration und eine häufige Überwachung (mit häufigen, gerade für kleine Kinder belastenden Blutentnahmen) erfordern und zusätzlich die Nieren stark

beanspruchen. Durch die Behandlung mit hochdosierten Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das einhergeht mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und Nephrokalzinose [13]. Bei einer Nephrokalzinose kommt es zu kleinen Verkalkungen im Nierenparenchym, ausgelöst durch die Ablagerung von Calciumsalzen. 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 und die häufigen Kontrolltermine und Blutentnahmen für Labortests können für die Kinder sehr belastend sein und dadurch die Compliance beeinträchtigen [10, 14].

Krankheitsbelastung

Bei Kindern und Erwachsenen mit XLH treten häufig Knochen- und Gelenkschmerzen sowie verminderte Gelenkbeweglichkeit auf [15, 16], die einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben nehmen. Viele Patienten leiden unter funktionalen Einschränkungen bei Tätigkeiten im Alltag. Zudem können die Patienten die körperlichen und psychischen Belastungen teilweise nur schlecht bewältigen, die vor allem auf Knochenschmerzen, Gelenkerkrankungen mit eingeschränkter Mobilität und Krankenhausaufenthalte zurückzuführen sind und wiederum zu einer unzureichenden Schul- und Berufsausbildung führen [15]. Zwischen 18 % bis 39 % der Erwachsenen mit XLH in Deutschland und Dänemark berichteten über eine Vorgeschichte mit Frakturen [15]; viele von ihnen hatten bereits mehrere orthopädische Operationen und chirurgische Eingriffe, um Beindeformitäten zu korrigieren.

Die Ergebnisse einer Online-Befragung der Studie UX023-CL001 von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH zeigt, dass eine Mehrheit der Patienten an einer oder mehreren Komorbiditäten leiden, die mit XLH assoziiert sind und die die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Eine Mehrheit der erwachsenen Teilnehmer erlebte die Langzeitfolgen der ungelösten Skelettkrankheit in der Kindheit: Beindeformationen, kurze Statur und/oder anteromediale Rotationstorsion der Tibiae sowie frühzeitige Osteoarthritis und anhaltende Osteomalazie. Die erwachsenen Teilnehmer (N = 195) berichteten über Gelenkschmerzen (91 %), Steifigkeit (86 %), kleine Statur (86 %), Zahnausfall (83 %), Knochenschmerzen (74 %) und Osteoarthritis (54 %). Insgesamt 64 % der befragten Teilnehmer gaben an, dass sie zur Schmerzbehandlung *Over-the-Counter*-Medikamente verwendeten und wiederum 20 % der Teilnehmer berichteten, dass sie verschreibungspflichtige Schmerzmittel einschließlich Betäubungsmittel einnehmen. Zu den am häufigsten genannten Schmerzbereichen gehören Knie-/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 Behandlungsmöglichkeiten bereits im Kindesalter [15, 17-19].

Therapeutischer Wert von Burosumab zur Behandlung der XLH

Burosumab (Crysvita[®]) ist zugelassen zur Behandlung der XLH bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren. Innerhalb des Anwendungsgebietes deckt Burosumab (Crysvita[®]) einen hohen therapeutischen Bedarf ab. Weiterhin ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert. Dabei handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der XLH-Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik (verringerte Wachstumsgeschwindigkeit/Kleinwuchs, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen, geringere Lebensqualität).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. 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 bzw. 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.

Vorüberlegungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH) ist eine genetische Erkrankung. Somit wird angenommen, dass die Anzahl an neuerkrankten und verstorbenen Patienten mit XLH ungefähr gleichbleibend ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz gleich der Inzidenz ist.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass laut Anwendungsgebiet nur Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren der Zielpopulation angehören. Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, gehören nicht der hier betrachteten Zielpopulation an.

Angaben aus der Literatur

Vorüberlegungen zu Angaben aus der Literatur

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 Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde eine orientierende Recherche in MEDLINE über PubMed mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

- (((epidemiolog*) OR prevalence) OR incidence)) AND "Hypophosphatemia, Familial"[Mesh]

Die identifizierten Publikationen (siehe Beschreibung der Informationsbeschaffung Abschnitt 3.2.6) wurden im ersten Schritt im Titel und Abstract nach Prävalenz- und Inzidenzraten ohne Einschränkung für Deutschland und Europa durchsucht.

Im hier folgenden zweiten Schritt werden die im ersten Schritt als geeignet eingestuften Publikationen genauer auf ihre Eignung zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz geprüft.

Eingeschlossene Literaturangaben

Beck-Nielsen et al. [20] analysierten anhand einer Population-basierten retrospektiven Kohortenstudie die Inzidenz und Prävalenz von ernährungsbedingter und hereditärer Rachitisformen von 1985 – 2005 in Süddänemark. Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage von medizinischen Registereinträgen. In Dänemark haben alle Bürger eine eindeutige persönliche Identifikationsnummer (CPR-Nummer), die es ermöglicht, personenbezogene Daten aus verschiedenen Registern und Krankenhausaufzeichnungen zu verknüpfen. Insgesamt wurden 214 Kinder mit einer möglichen Diagnose für Rachitis identifiziert, wobei nur 15 Kinder eine XLH zeigten. Somit ergibt sich eine Prävalenzrate von 4,8 Fälle auf 100 000 Kindern im Alter von 0 – 14,9 Jahren in der süddänischen Region.

Rafaelsen et al. [21] führten eine retrospektive Kohortenstudie in Norwegen durch. Das Ziel dieser Studie ist die Prävalenz, die Genotypen, das phänotypische Spektrum, Behandlungsansprechen und Komplikationen der Behandlung in der norwegischen Bevölkerung von Kindern mit erblichen Hypophosphatämien zu erforschen. Bis zum Zeitpunkt 31. Dezember 2009 sind insgesamt 23 Kinder im Alter von 0 – 18 Jahren mit hereditärer Hypophosphatämie in Norwegen identifiziert worden, wobei 18 Kinder eine XLH haben. Aus den Daten ergibt sich eine Prävalenzrate von 1 Erkrankungsfall auf 60 000 norwegische Kinder.

Carpenter [22] aktualisiert das Wissen praktizierender Kinderärzte über die hypophosphatämischen Störungen, die bei Kindern auftreten können. Dabei wird die XLH hervorgehoben. Details der klinischen Manifestationen, das breite Spektrum der Schwere der Erkrankung und Komplikationen der Erkrankung werden überprüft. Neuere Forschungen, neue genetische Befunde und Spekulationen zur Pathophysiologie werden diskutiert. Dabei wurde die Inzidenz zwischen 1 in 10 000 und 1 in 100 000 geschätzt und berichtet, dass die am häufigsten zitierte Inzidenz 1:20 000 Einwohner ist, die der Prävalenz gleichzusetzen ist.

Endo et al. [23] führten im Jahr 2010 eine landesweite epidemiologische Studie von FGF23-bezogene hypophosphatämischen Erkrankungen in Japan durch, um die Prävalenz und das klinische Auftreten der Erkrankungen zu klären. Hierzu wurde ein Fragebogen an zufällig ausgewählte Krankenhäuser gesendet. Insgesamt wurden 36 Patienten identifiziert, die 2009

wegen XLH im Krankenhaus behandelt wurden. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 1 auf 20 000 japanischen Einwohnern.

Ausgeschlossene Literaturangaben

In der Publikation von Che et al. [24] beziehen sich die Autoren bzgl. der Prävalenz von XLH auf die Publikation von Beck-Nielsen aus dem Jahr 2009 [20], die bereits in der Tabelle 3-1 berücksichtigt ist.

Connor et al. [25] beziehen sich auf die Prävalenzangaben aus der Publikation von Carpenter et al. [22].

Capelli et al. [26] zitieren für die Angabe der Prävalenz von 1:20 000 die Publikation von Albright et al. [27]. In diesem Dokument von 1937 konnten jedoch keine Angaben zur Prävalenz gefunden werden. Daher wird die Publikation für die Herleitung der Patientenzahl nicht weiter berücksichtigt.

Pavone et al. [28] geben in ihrer Einleitung eine Prävalenzrate von 1:20 000 an, allerdings nennen sie keine Quelle. Daher wird die Publikation für die Herleitung der Patientenzahl nicht weiter berücksichtigt.

Fazit zu Angaben aus der Literatur

Die recherchierten Prävalenzraten aus der Literatur werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt und zur Vergleichbarkeit auf je 100 000 Einwohner bzw. Kinder angepasst.

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate XLH	Altersgruppen
Dänemark	Beck-Nielsen et al. [20]	4,8 auf 100 000 Kinder	0 bis 15 Jahren
Norwegen	Rafaelsen et al. [21]	1,7 auf 100 000 Kinder	0 bis 18 Jahren
USA	Carpenter [22]	5,0 auf 100 000 Einwohner	alle
Japan	Endo et al. [23]	5,0 auf 100 000 Einwohner	alle

Endo et al. [23] schätzt eine Inzidenz von XLH auf etwa 1: 20 000 Einwohner. Die Inzidenz wird hier gleich der Prävalenz gesetzt, da es sich bei der XLH um eine genetische Erkrankung handelt. Die 4 000 Erkrankungen bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt eine Prävalenz

von 1:20 000. Die Prävalenzangabe von Endo et al. [23] ist durch den *Reporting Bias* überschätzt, da Krankenhäuser, welche keine Rückmeldung gegeben haben, möglicherweise keine Fall in diesem Krankenhaus zu berichten hatten, nicht in die Auswertung mit eingehen.

Die zusammenfassende Darstellung der berücksichtigten Raten in Tabelle 3-1 zeigt eine Untergrenze der Prävalenzrate von 1,7 Fällen pro 100 000 Kinder [21] und eine Obergrenze von 5 Fällen pro 100 000 Einwohner [22, 23]. Da sich das Anwendungsgebiet nur auf Kinder und Jugendlichen bezieht, ergibt sich als Spanne 1,7 – 5 Fälle pro 100 000 Kinder. Für die Berechnung der Bevölkerungszahl in den unterschiedlichen Altersgruppen wurde eine Abfrage über die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Zensus) „Deutschland, Geschlecht, Altersgruppe“ (Code 12111-0004) durchgeführt [29]. Für das Alter 1 – 17 Jahre wird angenommen, dass die Verteilung innerhalb der Altersgruppe gleichmäßig ist und somit der entsprechende Anteil für die weiteren Berechnungen berücksichtigt wird (Bsp.: Alter < 1 Jahr = 1/3 der Altersgruppe unter 3 Jahre). Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 1 – 17 Jahre (12.472.844 Kinder von 1 bis einschließlich 17 Jahren [29]), so erhält man 212 – 624 Patienten (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren) mit XLH für Deutschland.

Der Wortlaut der Fachinformation lautet:

„CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“ [12]

Eine genaue Altersangabe, bei dem das Skelett eines Jugendlichen ausgewachsen ist, gibt es nicht. Vielmehr ist das Ende der Skelettwachstums Ausdruck des biologischen Reifungszustandes des Jugendlichen und weniger des Lebensalters [30]. Die Beobachtungsstudie UX023-CL002 legt nahe, dass das ab einem Alter von 14 Jahren der Fall ist. Die Daten des Arzneimittel-Härtefallprogramms zeigen, dass 20 % der Patienten mit XLH auch über das Alter von 14 Jahren hinaus mit Burosumab behandelt werden [31]. Das Statistische Bundesamt gibt für das Alter von 1 bis einschließlich 13 Jahren 9.388.718 Kinder und für das Alter 14 bis einschließlich 17 3.084.127 Kinder an. Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 1 bis einschließlich 13 Jahren und addiert 20 % der Patienten im Alter zwischen 14 – 17 Jahren, so erhält man **170 – 500 Kinder und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH für Deutschland.**

Da die GKV-Zielpopulation ebenfalls nur Kinder über 1 – 17 Jahren umfasst, dürfen auch nur GKV-Versicherte für diese Altersklasse betrachtet werden. Für die Berechnung der Patientenzahl in der GKV wird nicht die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ (http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf) verwendet, da sie zum einen nicht dem aktuellsten Stand entspricht und zum anderen keine Aufteilung nach unterschiedlichen

Altersgruppen zulässt. Stattdessen wird für die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV die aktuellste Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2016 (Stand: 19.12.2017)“ im Alter von 1 bis unter 18 Jahre berechnet (10 940 145 Kinder in der GKV) [32]. Hierbei werden die Versichertentage in der GKV zur Berechnung der Versicherten herangezogen (Bsp.: Männer Alter 1 = 128 903 821 Versichertentage / 365 Tage). Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die GKV-Population im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren, so ergibt sich eine Spanne von 186 – 547 GKV-Patienten (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren) mit XLH für Deutschland. Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die GKV-Population im Alter von 1 bis einschließlich 13 Jahren und addiert 20 % der Patienten im Alter zwischen 14 – 17 Jahren, so ergibt sich eine Spanne von **149 – 437 GKV-Patienten in der Skelettwachstumsphase mit XLH für Deutschland.**

Angaben aus öffentlichen Quellen

Neben der orientierenden Literaturrecherche wird auch nach weiteren öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken händisch gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie geben könnten.

Für die Diagnose der XLH steht dem Arzt laut ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification) die Kodierung E83.30 zur Verfügung [33].

E83.3-	Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase
	<i>Exkl.:</i> Osteomalzie beim Erwachsenen (M83.-) Osteoporose (M80-M81)
E83.30	Familiäre hypophosphatämische Rachitis Phosphatdiabetes
E83.31	Vitamin-D-abhängige Rachitis 25-Hydroxyvitamin-D ₁ -Alpha-Hydroxylase-Mangel Pseudovitamin-D-Mangel Vitamin-D- Rezeptorstörung [Typ II] Vitamin-D-Synthesestörung [Typ I]
E83.38	Sonstige Störung des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase Familiäre Hypophosphatasämie [Hypophosphatasie] [Rathbun-Syndrom] Mangel an saurer Phosphatase Sekundäres Fanconi-Syndrom Tumorrachitis
E83.39	Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase, nicht näher bezeichnet

Die Diagnosegruppe E83.3 enthält streng genommen nicht nur die XLH (E83.30), sondern auch weitere Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase.

Die aktuellste Krankenhausstatistik wird aus der Fachserie 12 Reihe 6.2.1 des statistischen Bundesamtes entnommen. Sie bezieht sich auf die Meldungen zur Diagnosestatistik, die alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten enthält. Die Krankenhausfallstatistik erfasst nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) greift auf die Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes zu und gibt für die Jahre 2000 – 2015 insgesamt 49 – 97 Krankenhausfälle mit der ICD-10-Kodierung E83.3 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase an (s. Abbildung 3-2).

Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller [Info](#)

Diese Tabelle bezieht sich auf:

Behandlungsort: Deutschland, Alter: Alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Verweildauer: alle Fälle, Sachverhalt: Fälle [Info](#)

ICD10	Jahr (aufsteigend)									
	2016 <small>AY</small>	2015 <small>AY</small>	2014 <small>AY</small>	2013 <small>AY</small>	2012 <small>AY</small>	2011 <small>AY</small>	2010 <small>AY</small>	2005 <small>AY</small>	2000 <small>AY</small>	
⊕ E83 Störungen des Mineralstoffwechsels	3.413	3.002	3.022	2.876	2.885	2.715	2.783	2.559	2.684	
E83.0 Störungen des Kupferstoffwechsels	-	164	192	163	167	161	191	230	335	
E83.1 Störungen des Eisenstoffwechsels	-	439	482	501	493	523	519	758	973	
E83.2 Störungen des Zinkstoffwechsels	-	8	6	7	8	14	12	13	13	
E83.3 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase	-	85	62	78	91	51	49	75	97	
E83.4 Störungen des Magnesiumstoffwechsels	-	53	58	41	44	35	33	19	15	
E83.5 Störungen des Kalziumstoffwechsels	-	2.251	2.218	2.081	2.079	1.926	1.974	1.457	1.151	
E83.8 Sonstige Störungen des Mineralstoffwechsels	-	1	4	5	3	4	2	5	44	
E83.9 Störung des Mineralstoffwechsels, nicht näher bezeichnet	-	1	-	-	-	1	3	2	56	

Die Tabelle wurde am 21.12.2017 10:00 Uhr unter www.gbe-bund.de erstellt.

(Siehe auch Informationen zu [Datenquelle\(n\)](#)/[Ansprechpartner](#), [Anmerkung\(en\)](#), [Aktualität der Daten](#)) [Zu den interaktiven Grafiken](#)

Abbildung 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zu E83.3 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase [34]

Die Angaben aus der Krankenhausfallstatistik können weder für die Herleitung der Prävalenz noch Inzidenz herangezogen werden, da sie hochverzerrt sind. Zum einen ist von einer Unterschätzung auszugehen, da Patienten mit XLH nicht aufgrund ihrer Erkrankung, also mit Hauptdiagnose E83.3, regelmäßig stationär aufgenommen werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass XLH-Patienten, z. B. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder für einen operativen Eingriff, mehrmals im Jahr stationär aufgenommen werden und nicht konsistent jedes Jahr in der Krankenhausfallstatistik abgebildet werden. Dadurch kann es sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung der Patientenzahl kommen.

Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net), das von der EU-Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, nennt für die X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (ORPHA:89936) zwei verschiedene Prävalenzraten [35]. Zum einen wird eine Prävalenzrate von 1 Erkrankung auf 20 000 EU-Einwohner genannt, die sich vermutlich auf die bereits genannten Literaturquellen aus USA und/oder Japan beziehen [22, 23]. Zum anderen wird eine Prävalenzrate von 1 – 9 Fälle je 1 000 000 EU-Einwohner angegeben, zu der keine Referenz angegeben ist und im Vergleich zu den anderen identifizierten Quellen eine deutliche Unterschätzung darstellt. Aus diesem Grund wird diese nicht für die Herleitung der Prävalenz für die Zielpopulation von Burosumab herangezogen.

Die US-amerikanische *National Organization of Rare Diseases* (NORD) nennt die familiäre Hypophosphatämie ebenfalls als seltene Erkrankung [36]. Für die Erkrankung wird eine Prävalenzrate von 1 Erkrankungsfall auf 20 000 US-Einwohnern angegeben, die sehr wahrscheinlich auf die Publikation von Carpenter [22] zurückzuführen ist und bereits in Tabelle 3-1 aufgeführt ist.

Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA erteilte am 10. November 2014 für Burosumab (EMA/COMP/551233/2014), Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia, eine sogenannte *Positive Opinion* als *Orphan Drug*. In der öffentlichen Zusammenfassung gibt die EMA an, dass zum Zeitpunkt der *Positive Opinion* ca. 0,002 bis 0,04 Fälle auf 10 000 EU-Einwohner betroffen sind und dies ungefähr 100 bis 2 000 Erkrankten entspräche [37]. Die Angaben basieren auf Daten aus der Europäischen Union, Norwegen, Island und Liechtenstein. Dies entspricht einer Bevölkerung von 511.100.000 (Eurostat 2014). Es ist unklar auf welcher Datengrundlage die Erhebung basiert und welche Patienten in der Analyse tatsächlich berücksichtigt werden. Daher werden die Angaben für die Herleitung der Prävalenzspanne für die Zielpopulation von Burosumab nicht weiter berücksichtigt.

Angaben zur Inzidenz

Informationen über die Inzidenz zur XLH sind sehr stark begrenzt. Beck-Nielsen et al. [20] 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 – 14,9 Jahren an.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate XLH	Altersgruppen
Dänemark	Beck-Nielsen et al. [20]	3,9 auf 100 000 Kinder	0 bis 15 Jahren

Allerdings sind die Annahmen aufgrund der sehr kleinen Ausgangspopulation aus der Publikation und dem Fehlen weiterer Quellen mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet. Dabei kann sowohl von einer Überschätzung als auch Unterschätzung der Inzidenzrate ausgegangen werden. Aufgrund der genetischen Erkrankung wird angenommen, dass die Prävalenz gleich der Inzidenz ist und somit wird die Inzidenz von XLH auf etwa 1:20 000 geschätzt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung der Prävalenz/Inzidenz bei Kindern mit XLH

Im weiteren Vorgehen wird davon ausgegangen, dass die XLH eine genetische Erkrankung ist und die Prävalenz wie Inzidenz über lange Sicht gleichbleibt. Zudem wurde in der errechneten Spanne der Prävalenzrate zur XLH bereits eine Unsicherheit berücksichtigt.

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von XLH innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022
Prävalenz	1,7 – 5,0 auf 100 000	1,7 – 5,0 auf 100 000	1,7 – 5,0 auf 100 000	1,7 – 5,0 auf 100 000	1,7 – 5,0 auf 100 000
GKV-Patienten ¹	149 – 437	149 – 437	149 – 437	149 – 437	149 – 437

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. 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 soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: 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 [®])	170 – 500	149 – 437

¹ Unter der Annahme, dass die Anzahl der Kinder im Alter von 1 bis unter 18 Jahre (10 788 568) in der GKV konstant bleibt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz und Inzidenz der XLH bei Kindern über einem Jahr wurde, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Es ergibt sich eine Spanne von 149 – 437 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit einer XLH unter Berücksichtigung des Skelettwachstums. Diese Patienten sind grundsätzlich alle behandlungsbedürftig. Nach Abschnitt 3.2.1 umfasst die Zielpopulation von Burosumab Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH.

Diese Spanne ist möglicherweise über- oder unterschätzt und mit einer großen Unsicherheit behaftet, da die zitierten Datenbasen zum Teil nicht vollständig sein können, eventuell Erfassungsfehler enthalten oder sich auf Zeiträume in der Vergangenheit beziehen können. Auch wurden die geschätzten Anteile für XLH teilweise von erwachsenen Patienten auf Kinder übertragen und keine Todesfälle über die Zeit berücksichtigt.

Der Vollständigkeit wird zusätzlich die vom G-BA geforderte Berechnung des Anteils der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit der Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ dargestellt. Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Jahr 2016 bei 71 405 000 Personen (Stand: Januar 2018) [38]. Berechnet auf die Altersgruppe 1- 17 Jahren sind 10 706 459 Kinder² in der GKV versichert (Stand: 16. August 2017) [39]. Somit liegt der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation bei 182 bis 535 GKV-Patienten. Diese Berechnung ist deutlich überschätzt, da die einzelnen Altersgruppen nicht eindeutig berechnet werden können (z.B. Altersgruppe 15 bis 20 Jahre: Hier erfolgt die Ermittlung der Altersgruppe 15-17 Jahren durch die Anzahl der GKV-Patienten in der Altersgruppe 15 bis 20 Jahre durch 5 mal 2). Außerdem ist die Altersgruppe unter 1 Jahr in der Berechnung enthalten. Eine wesentlich genauere Berechnung ist unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Der dort ermittelte Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 149 – 437 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit einer XLH wird im weiteren Verlauf des Dossiers herangezogen.

² Herangezogen wurde die Altersgruppe „bis unter 15 Jahre“ und anteilig die Altersgruppe „15 bis 20 Jahre“ um die Altersgruppe 1 bis 17 Jahren darzustellen.

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 ggf. 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®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	beträchtlich	149 – 437

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. 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 ergaben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten ab 1 bis unter 18 Jahren wird durch die bisher nicht erreichte Verbesserung der Symptomatik und fehlender gleichwertiger Behandlungsmöglichkeiten „beträchtlich“ 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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung und die Ursachen der Erkrankung erfolgt anhand medizinischer Fachbücher und der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED).

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zum Anwendungsgebiet XLH wurde eine orientierte bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 16.02.2018 in der Datenbank MEDLINE in PubMed mit folgenden Suchbegriffen statt:

(((epidemiolog) OR prevalence) OR incidence)) AND "Hypophosphatemia, Familial"[Mesh]*

Ergänzend wurde eine Handsuche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, ausgeführt (Krankenhausstatistik, orpha.net, NORD und COMP der EMA).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Fishman G, Miller-Hansen D, Jacobsen C, Singhal VK, Alon US (2004): Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr*; 163(10):622-3.
2. Wick CC, Semaan MT, Zheng QY, Megerian CA (2014): A Genetic Murine Model of Endolymphatic Hydrops: The Phex Mouse. [Zugriff: 05.03.2018]. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40136-014-0048-7.pdf>.
3. Haffner D, Waldegger S (2016): Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Denis F. Geary, Schaefer F: *Pediatric Kidney Disease*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.
4. Arnold, Mailahn, Vettin, Wilck (2013): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. In: Grossmann DrnA. De Gruyter; S. 933, 1629.
5. Jan de Beur SM, Levine MA (2002): Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 87(6):2467-73.

6. Ruppe M (2012): X-Linked Hypophosphatemia. Gene reviews:1-18.
7. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nature reviews Endocrinology; 5(11):611-9.
8. Martin A, David V, Quarles LD (2012): Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiological reviews; 92(1):131-55.
9. Raue F, Frank-Raue K, Hentze S (2005): X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis, Phosphatdiabetes, Vitamin D resistente Rachitis). [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://www.raue-endokrinologie.de/resources/XLH.pdf>.
10. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf.
11. Beck-Nielsen S, Brixen K, Gram J, Brusgaard K (2012): Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. Journal of Human Genetics; 57:453-8.
12. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
13. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. (2011): Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. The New England journal of medicine; 365(5):410-21.
14. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. American Society for Bone and Mineral Research; 27(7):1381–8.
15. Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, et al. (1996): Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. Clinical nephrology; 45(1):33-41.
16. Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR, Whyte MP (1989): X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. Radiology; 171(2):403-14.
17. Kyowa Kirin (2017): Global Value Dossier: Evidence to support use of Burosumab to treat X-linked hypophosphatemia (XLH).
18. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). Novato, CA, USA 94949.
19. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. (2010): Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. Calcif Tissue Int; 87(2):108-19.
20. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK (2009): Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. European journal of endocrinology; 160(3):491-7.
21. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjercknes R (2016): Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. European journal of endocrinology; 174(2):125-36.
22. Carpenter T (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatric Endocrinology; 44(2):443-66.

23. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. (2015): Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocrine journal*; 62(9):811-6.
24. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. (2016): Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *European journal of endocrinology*; 174(3):325-33.
25. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. (2015): Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 100(10):3625-32.
26. Capelli S, Donghi V, Maruca K, Vezzoli G, Corbetta S, Brandi ML, et al. (2015): Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*; 79:143-9.
27. Albright F, Butler A, Bloomberg E (1937): Rickets resistant to vitamin D therapy. *American journal of diseases of children*; 54:529-47.
28. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G (2014): Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*; 25(2):221-6.
29. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (Stand: 09.01.2018): GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12111-0004) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. . [Zugriff: 09.01.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=7D220E0188D0340AA6809039C00591A6.tomcat_GO_1_1?operation=begriffsRecherche&suchanweisung_language=de&suchanweisung=Bev%C3%B6lkerung+%28Zensus%29%3A+Deutschland%2C+Stichtag%2C+Geschlecht%2C+Altersgruppen.+
30. Buikstra JA, Ubelaker DH (1994): Standards for Data Collection from Human Skeletal Remains. *Arkansas Archeological Survey Research Series*: Fayetteville, Arkansas.
31. Kyowa Kirin GmbH (2018): Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm (Stand: 26.02.2018).
32. Bundesversicherungsamt (Bundesministerium für Gesundheit) (Stand: 19.12.2017): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2016 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-gen-und-auswertungen.html>.
33. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2018): Kapitel IV: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten: (E70-E90). [Zugriff: 21.12.2017]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-e70-e90.htm>.
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (Stand: 21.12.2017): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller. [Zugriff: 21.12.2017]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=5017469&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=69848532.
35. orpha net (2017): X linked hypophosphatemia. [Zugriff: 12.05.2017]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936.

36. National Organization of Rare Diseases (NORD) (2017): Familial Hypophosphatemia. [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypophosphatemia/>.
37. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
38. Bundesministerium für Gesundheit (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Januar 2018). [Zugriff: 01.03.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
39. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Mitgliederstatistik KM6 Mitglieder und Familienangehörige zusammen (Stand: 16. Aug 17). [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. 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 bzw. 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, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 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, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (CRYSVITA®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Subkutan alle 2 Wochen	26 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

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

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Crysvida® [1]. Die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels erfolgt in Behandlungszyklen à 14 Tagen.

Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung mit Crysvida® als eine kontinuierliche Dauertherapie betrachtet. Es wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr mit 26 Behandlungstagen (= 365 Tage/14 Tage) angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (CRYSVITA®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Subkutan alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	26	1 Durchstechflasche 10 mg/ml ^b – 3 Durchstechflaschen 30 mg/ml (10 – 90 mg)	26 Durchstechflaschen 10 mg/ml – 78 Durchstechflaschen 30 mg/ml (260 – 2340 mg)
			Für einen Durchschnittspatienten (Durchschnittsgewicht von 34,22 kg): 1 Durchstechflasche 30 mg/ml (30 mg)	26 Durchstechflaschen 30 mg/ml (780 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Gabe während eines Behandlungszyklus beruht auf dem Körpergewicht. Laut Fachinformation [1] liegt „die übliche Erhaltungsdosis [...] bei 0,8 mg/kg. [...] Die

Höchstdosis beträgt 90 mg. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden“. Dies entspricht dem Verbrauch von einer Durchstechflasche 10 mg/ml (=10 mg) bis drei Durchstechflaschen 30 mg/ml (= 90 mg).

In einem Behandlungsjahr wird Crystvita® (Burosumab) an 26 Tagen (1 Durchstechflasche 10 mg/ml – 3 Durchstechflaschen 30 mg/ml) verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 26 Durchstechflaschen 10 mg/ml – 78 Durchstechflaschen 30 mg/ml pro Jahr (= 1 Durchstechflasche 10 mg/ml x 26 Behandlungstage – 3 Durchstechflaschen 30 mg/ml x 26 Behandlungstage) mit insgesamt 260 – 2.340 mg (= 10 mg x 26 Behandlungstage – 3 x 30 mg x 26 Behandlungstage).

Im Härtefallprogramm wurden 56 Patienten eingeschlossen (Stand: 26.02.2018). Der Durchschnittspatient im Härtefallprogramm wiegt 34,22 kg, wobei der Medianwert 32,00 kg beträgt [2]. Dies entspricht dem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 30 mg/ml pro Gabe (= 34,22 kg x 0,8 mg/kg= 27,38 mg, gerundet auf nächste Vielfache von 10 mg). In einem Behandlungsjahr wird Crystvita® (Burosumab) an 26 Tagen verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 26 Durchstechflaschen à 30 mg/ml (= 1 Durchstechflasche 30 mg/ml x 26 Behandlungstage) mit insgesamt 780 mg (= 30 mg x 26 Behandlungstage).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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. 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.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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	Crysvita®, 10 mg/ml ^b , Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN:13654878, 1 Stück, AVP: 4.162,39 €	3.923,48 €
	Crysvita®, 30 mg/ml, Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN: 13654861 1 Stück, AVP: 12.466,92 €	11.753,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^a	-	-
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden: Crysvita®, 20 mg/ml, Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN:13654855, 1 Stück, AVP: 8.314,65 €. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte belaufen sich auf 7.838,61 € (8.314,65 € - 474,27 € - 1,77 €).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Durchstechflasche 10 mg/ml

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 3.387,67 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (10 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 4.162,39 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für unter Patentschutz stehende Arzneimittel)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel).

Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (237,14 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.923,48 € (= 4.162,39 € – 237,14 € – 1,77 €).

Durchstechflasche 30 mg/ml

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 10.163,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 30 mg (30 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 12.466,92 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für unter Patentschutz stehende Arzneimittel)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (711,41 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 11.753,74 € (= 12.466,92 € – 711,41 € – 1,77 €).

Tabelle 3-10: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Crysvita®, 10 mg/ml ^b , Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN: 13654878, 1 Stück, AVP: 4.162,39 €	3.923,48 €	26 Durchstechflaschen 10 mg/ml (26 Packungen)	102.010,48 €
		Crysvita®, 30 mg/ml, Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN: 13654861, 1 Stück, AVP: 12.466,92 €	11.753,74 €	78 Durchstechflaschen 30 mg/ml (78 Packungen)	916.791,72 €
				Für den Durchschnittspatienten: 26 Durchstechflaschen 30 mg/ml (26 Packungen)	305.597,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^a	-	-	-	-	-
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml</p>					

Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden: Crysvida®, 20 mg/ml, Injektionslösung, Durchstechflasche, 1 ml, PZN:13654855, 1 Stück, AVP: 8.314,65 €. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte belaufen sich auf 7.838,61 € (8.314,65 € - 474,27 € - 1,77 €). Bei einem Jahresverbrauch von 26 Durchstechflaschen ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 203.803,86 € (= 7.838,61 € x 26 Durchstechflaschen).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) erhoben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei Crysvita® (Burosumab) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Crysvita® (Burosumab) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt in Zusammenhang stehende Kosten mit der Anwendung des Arzneimittels zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [4]. Laut Fachinformation zu Crysvita® (Burosumab) fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Die nachfolgende Tabelle 3-14 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	102.010,48 € ^b – 916.791,72 €	-	102.010,48 € – 916.791,72 €
		Für den Durchschnittspatienten: 305.597,24 €	-	305.597,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden. Somit ergeben sich für die untere Spanne Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 203.803,86 € (= 7.838,61 € x 26 Durchstechflaschen).

Für einen Durchschnittspatienten entstehen Jahrestherapiekosten in der Höhe von 305.597,24 € (=11.753,74 € x 26 Durchstechflaschen).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	102.010,48 € ^b – 916.791,72 €	15.199.562 € – 400.637.982
		Für den Durchschnittspatienten:	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^c	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden. Somit ergeben sich für die untere Spanne Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 203.803,86 € und Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 30.366.775 €.</p> <p>c: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Burosumab ist angezeigt bei Kinder im Alter von 1 -17 Jahren in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie. Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es bisher keine zufriedenstellende Behandlung gibt [1, 5].

Im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland wird Burosumab derzeit bei 56 Patienten (Stand: 26.02.2018) eingesetzt und bildet somit die unterste Grenze des Versorgungsanteils [2, 6]. Nach dem Inverkehrbringen von Burosumab in Deutschland werden Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden (entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes) die neue Therapiemöglichkeit in Anspruch nehmen. Dies gilt auch für Patienten, die derzeit nur eine Mineral- und Vitaminsubstitution erhalten. Eine gleichzeitige Einnahme Phosphat- und Vitamin-D-Präparaten sowie kalzिमimetische Arzneimittel ist kontraindiziert [1].

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.

Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Burosumab im Anwendungsgebiet X-chromosomal gebundener XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in der Skelettwachstumsphase gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, Quellen zu Behandlungsmodus und –dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten. Für die Annahme einer

maximalen Behandlungsdauer von 365 Tagen beim zu bewertenden Arzneimittel wurde den formalen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA gefolgt.

Alle Angaben zu Burosumab wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen [1].

Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Burosumab und die Berechnung der Kosten für die GKV wurde die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Für die Angaben des Behandlungsmodus und des Verbrauchs wurde die Produktinformation von Burosumab verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
2. Kyowa Kirin GmbH (2018): Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm (Stand: 26.02.2018).
3. Bundesregierung. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 2b 14.SGB V ÄnderungsG vom 04.05.2017 (BGBl. I S. 261). 1980.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtliche (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. [Zugriff: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf]. URL: 01.02.2018.
5. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
6. Kyowa Kirin GmbH (2017): KRN23-CUP-01 Plan Germany (incl. Annexes): A Compassionate Use Program for pre-marketing access to burosumab, a recombinant human monoclonal antibody, for pediatric and young adult patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Art der Anwendung

Burosumab soll in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel subkutan 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, sollte die Gesamtmenge auf zwei Dosen aufgeteilt und an zwei verschiedenen Injektionsstellen injiziert werden. Die Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit oralem Phosphatpräparaten, Vitamin-D-Derivaten. Nüchtern-Serumphosphat oberhalb des altersbezogenen Normalbereichs aufgrund des Risikos für eine

Hyperphosphatämie. Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisation

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden.

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 1-2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen. Zur Kontrolle der Kalzium- und Phosphat-Werte im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

Die Nüchtern-Serumphosphatwerte des Patienten müssen wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -reduzierung erforderlich sein. Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

Serumparathormon

Bei manchen Patienten mit XLH wurden während der Burosumab-Behandlung Anstiege des Parathormons im Serum beobachtet. Es wird dazu geraten, die Serumparathormon-Werte in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

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

Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen 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 und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

Meldung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind an den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu melden. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren oder stillenden Frauen und zur Fertilität vor.

Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen zur Diagnostik vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Burosumab kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Burosumab kann Schwindel auftreten.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien 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 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.

Behandlung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung und Aufbewahrung

Die Durchstechflasche darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einweg-Spritzen und Injektionsnadeln angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Burosumab sollte im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert, nicht eingefroren und vor Licht geschützt werden.

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 European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [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.

3.4.3 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.

Es liegt kein Anhang IV vor.

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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben zum Risikomanagement-Plan (RMP) wurden im EPAR gemacht [2, 3]

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Einreichens eines wichtiger Pharmakovigilanz- oder Risikominimierungs-Daten.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor Einführung von Crysvida[®] in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format von Informationsmaterial, einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreiterungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen Landesbehörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Crysvida[®] in Verkehr gebracht wird, alle Angehörige der gesundheitsberufe, die voraussichtlich Crysvida[®] anwenden, Zugang zu dem Informationsmaterial haben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz des Inhabers der Genehmigung:

Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz-Plan [2, 3]

Beschreibung	Fällig am
<p>Nicht-Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) von Burosumab zu Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern:</p> <p>Langzeitbeobachtung zur Sicherheit, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisation, Anstieg des Parathormon-Levels, Auswirkungen auf eine Schwangerschaft und Effekte auf eine mild-moderate chronische Nierenerkrankung zur Baseline.</p>	<p>Zwischenbericht, sobald 100 Patienten mindestens 1 Jahr PASS erreicht haben</p> <p>Studienabschlussbericht: 2023</p>
<p>XLH Monitoring:</p> <p>Sammlung folgender Sicherheitsdaten: Intrinsisches Parathormon, Calciumgehalt im Urin und Serum, Nierenultraschall, Anti-Wirkstoff-Antikörper, Blutdruck, schwerwiegende Nebenwirkungen</p>	<p>Studienabschlussbericht voraussichtlich 2028</p>

Zusätzlich wurden klinische Studien initiiert, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab in erwachsenen Patienten untersucht.

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.

Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3]

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Hyperphosphatämie	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:	Keine Vorschläge

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.3: Kontraindikation • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9: Überdosierung 	
Ektopische Mineralisation	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit 	Keine Vorschläge
Schwere Hypersensitivität	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindikation • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen: Hautreaktionen und Immunogenität 	Keine Vorschläge
Reproduktionstoxizität bei Frauen	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität • Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit 	Keine Vorschläge

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung
Erhöhung des intrinsischen Serumparathormons	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine Vorschläge
Fehlende Informationen		
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65)	Keine Maßnahmen genannt	Keine Vorschläge
Anwendung bei Patienten	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.3: Kontraindikation 	Keine Vorschläge
Langzeitanwendung	Keine Maßnahmen genannt	Keine Vorschläge

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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of product characteristics/Fachinformation) des Arzneimittels sowie auf den EPAR und RMP.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR) von Crysvida (Dokument vom 14. Dezember 2017). [Zugriff: 13.03.2018].
URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf).
3. European Medicinal Agency (EMA) (2017): Risk Management Plan.