

IQWiG-Berichte – Nr. 644

**Burosumab
(X-chromosomal gebundene
Hypophosphatämie) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-05
Version: 1.0
Stand: 10.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.04.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Carolin Weigel
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	7
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	8
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	8
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
5 Literatur	10
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
XLH	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie

1 Hintergrund

Burosumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie. Burosumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie (XLH) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß des Anwendungsgebiets, wonach Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung indiziert ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

Schritt 1)

Zur Ermittlung der Prävalenz für XLH führt der pU 4 Publikationen an, die er mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert und leitet daraus eine Prävalenzrate für XLH von 1,7 bis 5 pro 100 000 Kinder ab [3-6]. Diese Angaben beruhen auf retrospektiven Kohortenstudien aus Dänemark (2009) [3], Norwegen (2016) [6] und Japan (2015) [5] sowie einer Übersichtsarbeit zum damals aktuellen Forschungsstand aus den USA (1997) [4].

Schritt 2)

Da das Anwendungsgebiet Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase umfasst, schränkt der pU die relevante Altersgruppe weiter ein. Er geht davon aus, dass die Skelettwachstumsphase individuell unterschiedlich ausfällt und keine genaue Altersangabe zum Ende der Skelettwachstumsphase gemacht werden kann. Zur Operationalisierung zieht der pU die Beobachtungsstudie UX023-CL002 heran, aus der laut pU das Ende des Skelettwachstums ab einem Alter von 14 Jahren abgeleitet werden kann. Des Weiteren zieht er eine eigene Auswertung des Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut heran, in dessen Rahmen Burosumab seit August 2017 vor Erteilung der Zulassung an im Härtefallprogramm eingeschriebene Patientinnen und Patienten abgegeben wurde [7]. Nach Angabe des pU zeigen die Daten des Härtefallprogramms, dass 20 % der mit Burosumab behandelten Patientinnen und Patienten älter als 14 Jahren waren.

Schritt 3)

Der pU überträgt die oben genannte Prävalenzrate (Schritt 1) auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 14 Jahren in Deutschland (9 388 718). Aus der Altersgruppe der 14- bis < 18-Jährigen (3 084 127) entnimmt er auf Basis seiner Annahmen

zum Ende des Skelettwachstums (Schritt 2) zusätzlich 20 % (616 825) und überträgt diese Summe (10 005 544) auf die oben genannte Prävalenzrate (Schritt 1). Somit ermittelt er 170 bis 500 Kinder und Jugendliche mit XLH, die sich noch in der Skelettwachstumsphase befinden. Die für die Übertragung der Prävalenzrate auf den Bevölkerungsumfang der Kinder und Jugendlichen in der Zielpopulation notwendigen absoluten Zahlen leitet er auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamts ab [8]. Da die Angaben nur in Altersgruppen aggregiert vorliegen, geht der pU hilfsweise davon aus, dass die Verteilung der Fallzahlen innerhalb der Altersgruppen gleichmäßig ist.

Schritt 4)

Der pU berechnet für die GKV-Zielpopulation 149 bis 437 Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche bis einschließlich 17 Jahren in der Skelettwachstumsphase mit XLH basierend auf Angaben des Bundesversicherungsamts für das Jahr 2016 [9], was einem GKV-Anteil von 87,3 % entspricht.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Vorgehensweise des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebenen Prävalenzraten sind jedoch unsicher. Beispielsweise fehlt in der Studie, die der pU für die Ermittlung der Obergrenze heranzieht die Angabe, auf welche Population sich die ermittelte Prävalenzrate bezieht [5]. Des Weiteren birgt die Übertragung der in internationalen Studien ermittelten Prävalenzraten auf die deutsche Bevölkerung ebenfalls Unsicherheit. Zusätzliche Unsicherheitsaspekte werden durch den pU selbst adressiert.

Die vom pU getroffenen Annahme zum Skelettwachstum führt zu einer Unterschätzung der angegebenen Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU gibt zunächst an, dass die Skelettwachstumsphase individuell unterschiedlich ausfällt und keine genaue Altersangabe zum Ende der Skelettwachstumsphase gemacht werden kann, veranschlagt aber für seine Berechnungen zur GKV-Zielpopulation lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten aus der Altersgruppe der 14- bis <18-Jährigen. Diesen Anteil leitet er aus der Altersverteilung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Härtefallprogramm ab. Die Übertragung der Altersverteilung aus dem Härtefallprogramm auf alle Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Skelettwachstumsphase befinden, ist jedoch nicht zulässig. Auch die Beobachtungsstudie UX023-CL002 lässt diese Schlussfolgerung nicht zu. Aus den Angaben zu den medianen Körpergrößen für Jugendliche aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts [10] ist vielmehr ein Körpergrößenwachstum bis zu einem Alter von 18 Jahren ableitbar. Auch andere Quellen geben das Ende des Körpergrößenwachstums bei Mädchen mit ungefähr 16 Jahren und bei Jungen mit 18 bis 20 Jahren an [11,12]. Aus dem Vorgehen des pU ergibt sich somit eine Unterschätzung der GKV-Zielpopulation.

Die Zulassung beschränkt das Anwendungsgebiet auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die ein röntgenologischer Nachweis einer Knochenerkrankung vorliegt. Der pU geht darauf in seinen Ausführungen nicht weiter ein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Da XLH eine genetische Erkrankung ist, geht der pU für die Jahre 2018 bis 2022 von einer konstanten Prävalenzrate aus. Entsprechend leitet er für diese Jahre keine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ab.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

Laut Zulassung wird Burosumab subkutan alle 2 Wochen injiziert. Der Zulassung sind folgende Informationen zur Dosierung zu entnehmen: „Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht, und die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,8 mg/kg Burosumab alle 2 Wochen. Die Höchstdosis beträgt 90 mg. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden“ [2]. Aus diesen Angaben leitet der pU eine Spanne von jährlich 26 Durchstechflaschen mit jeweils 10 mg/ml bis 78 Durchstechflaschen mit jeweils 30 mg/ml ab. Dies entspricht mit 10 bis 90 mg pro Behandlungstag der in der Zulassung angegebenen Mindest- beziehungsweise Höchstmenge.

Zusätzlich berechnet der pU für einen Durchschnittspatienten mit einem Körpergewicht von 34,22 kg (auf Basis eigener Auswertungen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer an dem Arzneimittel-Härtefallprogramm) einen Verbrauch von 26 Durchstechflaschen mit 30 mg/ml pro Jahr.

3.2.3 Kosten

Burosumab ist in Durchstechflaschen mit 10 mg/ml, 20 mg/ml oder 30 mg/ml erhältlich. Die Angaben des pU zu den Kosten von Burosumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Burosumab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 102 010,48 € bis 916 791,72 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Zusätzlich berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für den Durchschnittspatienten mit einem Körpergewicht von 34,22 kg in Höhe von 305 597,24 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Anteilen der mit Burosumab behandelten Patientinnen und Patienten. Er verweist auf das Arzneimittel-Härtefallprogramm, bei dem zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers 56 Patientinnen und Patienten eingeschrieben waren. Diese Zahl interpretiert der pU als unterste Grenze des Versorgungsanteils. Der pU geht davon aus, dass durch die Zulassung weitere Kinder und Jugendliche entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet den Wirkstoff in Anspruch nehmen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebenen Prävalenzraten sind unsicher. Die vom pU getroffenen Annahme zum Skelettwachstum führt zudem zu einer Unterschätzung der angegebenen Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU nimmt an, dass sich lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten aus der Altersgruppe der 14- bis < 18-Jährigen noch in der Skelettwachstumsphase befinden. Das Körpergrößenwachstum endet bei Mädchen jedoch erst mit ungefähr 16 Jahren und bei Jungen mit 18 bis 20 Jahren [10-12].

Die Angaben des pU zu der Spanne der Jahrestherapiekosten von Burosumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Burosumab	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	149 bis 437	Die vom pU angegebenen Prävalenzraten sind unsicher. Die vom pU getroffene Annahme zum Skelettwachstum führt zudem zu einer Unterschätzung der angegebenen Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU nimmt an, dass sich lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten aus der Altersgruppe der 14- bis < 18-Jährigen noch in der Skelettwachstumsphase befinden. Das Körpergrößenwachstum endet bei Mädchen jedoch erst mit ungefähr 16 Jahren und bei Jungen mit 18 bis 20 Jahren [10-12].
<p>a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Burosumab	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	102 010,48 bis 916 791,72	Die Berechnungen des pU basieren auf einer Dosierungsspanne von 10 mg bis 90 mg je Behandlungstag. Die Angaben sind plausibel.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Crysivita: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 12.03.2018 [Zugriff: 15.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf.
3. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3): 491-497.
4. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(2): 443-466.
5. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 2015; 62(9): 811-816.
6. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2): 125-136.
7. Kyowa Kirin. Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm; Stand: 26.02.2018.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen; Tabellenaufbau (12111-0004) [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. [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.+
9. Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2016 [online]. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

10. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.
11. Eppinger M, Müller M, M. T. Pädiatrie für Studium und Praxis unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen: 2017/2018. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2016.
12. Reinken L, Van Oost G. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. Klin Padiatr 1992; 204(3): 129-133. 129.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?