

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.09.2019

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 21 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 24 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 26 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 7 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab für Patienten mit XLH | 13 |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 24 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 24 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 25 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| 1,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃ | Aktives Vitamin D |
| 6MWT | 6-Minuten-Gehdistanz Test (engl.: <i>6-Minute Walk Test</i>) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| DGKED | Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie |
| FGF23 | Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| H'g | Hedges'g |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| KI | Konfidenzintervall |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| PHS | <i>Physical Health Summary Score</i> |
| PODCI | <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> |
| POSNA | <i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i> |
| PROMIS | <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i> |
| PSS | <i>Psychosocial Summary Score</i> |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>) |
| RGI-C | <i>Radiographic Global Impression of Change</i> |
| RSS | <i>Rickets Severity Score</i> |
| SF-10 | <i>Short form 10</i> |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| USA oder US | Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: <i>The United States of America</i>) |
| XLH | X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i>) |

| | |
|-----|--------------------------------|
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|-----|--------------------------------|

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Kyowa Kirin GmbH |
| Anschrift: | Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|--|
| Name: | Dr. Axel Döb |
| Position: | Leiter Marktzugang und Gesundheitspolitik D-A-CH |
| Adresse: | Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland |
| Telefon: | Phone: +49 (0)211 416 119 0 Mobil: +49 (0)151 1453 8909 |
| Fax: | Fax: +49 (0)211 416 119 20 |
| E-Mail: | axel.doess@kyowakirin.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Kyowa Kirin Holdings B.V. |
| Anschrift: | Bloemlaan 2 2132NP Hoofddorp Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------------|
| Wirkstoff: | Burosumab |
| Handelsname: | Crysvita® |
| ATC-Code: | M05BX05 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Burosumab (Crysvita®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der sich an den im Überschuss vorhandenen FGF23 bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. FGF23 ist ein phosphaturischer Faktor und spielt eine wichtige Rolle als ein spezifischer Regulator der Serumphosphat-Konzentration. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere wieder her. Die gesteigerte Produktion von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ erhöht wiederum die Darmabsorption von Calcium und Phosphat, woraus ein Anstieg der Serumphosphat-Konzentration und der Knochenmineralisierung resultiert. Im Gegensatz zur zVT, der Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, resultiert aus der erhöhten Serumphosphat-Konzentration kein Anstieg des Phosphatverlusts, wodurch die Niere potenziell vor dem Risiko einer Nephrokalzinose oder Hyperparathyreoidismus geschützt wird.

Burosumab ist der erste und derzeit einzige zugelassene Wirkstoff zur kausalen Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen, der in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus einer übermäßigen Aktivität von FGF23 eingreift. Dieser führt zu einer erheblichen Verbesserung der Folgeerscheinungen des gestörten Phosphatstoffwechsels und der Rachitissymptomatik: verringerte Wachstumsgeschwindigkeit, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der alternative Therapieansatz, eine rein symptomatische Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, hat sich historisch aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet, wobei die Wirksamkeit jedoch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm quantifiziert bzw. bestätigt werden konnte.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| 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. | 19.02.2018 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Keine weiteren Anwendungsgebiete | - |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|---|--------------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | Substitutionstherapie von Phosphat (Reducto [®] -spezial) in Kombination mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) durch mehrmals tägliche orale Gabe |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es fand ein Beratungsgespräch unter der Vorgangsnummer 2017-B-176 am 08. November 2017 in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase ist eine Phosphatsubstitution (Reducto[®]-spezial) in Kombination mit Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol). Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA. Neben Reducto[®]-spezial sind zwei weitere Phosphat-Wirkstoffe zur Behandlung der XLH zugelassen, welche aber aufgrund ihrer Konzentration sowie Darreichungsform (tägliche Infusion) für Kinder ungeeignet sind. Anhand einer systematischen Literaturrecherche zeigt sich, dass die verfügbare Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Lediglich eine S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) kann ergänzend aufgenommen werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita[®]) für das Anwendungsgebiet X-chromosomale Hypophosphatämie bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase kann mit der aktiv kontrollierten Zulassungsstudie UX023-CL301

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel 5 Abs. 6 der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die 64-wöchige Zulassungsstudie **UX023-CL301** herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase III für die Bewertung von Burosumab im Vergleich zu der aktiven Kontrolle (orales Phosphat/aktives Vitamin D) in Bezug auf die Verbesserung der Rachitissymptomatik bei Kindern im Alter von 1-12 Jahren mit XLH.

Die nachfolgende Tabelle 1-8 zeigt in einer Übersicht die zugrunde liegenden Ergebnisse der einzelnen Endpunktkategorien bezüglich des Vergleichs der Behandlungsgruppen mit denen das Ausmaß des Zusatznutzens der Burosumab-Behandlung abgeleitet werden kann.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab für Patienten mit XLH

| Patientenrelevante Endpunkte | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 40 | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 64 |
|---|--|--|
| Rachitissymptomatik | | |
| <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i> | | |
| LsMean^a | 1,14 | 1,02 |
| [95%-KI] | [0,83; 1,45] | [0,72; 1,33] |
| p-Wert | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | H'g = 1,846 [1,246; 2,446] | H'g = 1,600 [1,023; 2,178] |
| <i>Rickets Severity Score (RSS)</i> | | |
| LsMean^a | -1,34 | -1,21 |
| [95%-KI] | [-1,74; -0,94] | [-1,59; -0,83] |
| p-Wert | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | H'g = -1,399 [-1,964; -0,833] | H'g = -1,119 [-1,710; -0,529] |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevante Endpunkte | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 40 | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 64 |
|---|--|--|
| Körpergröße | | |
| <i>Stehhöhe/Liegelänge [Z-Score]</i> | | |
| LsMean^a | 0,12 | 0,14 |
| [95%-KI] | [0,01; 0,24] | [0,00; 0,29] |
| p-Wert | 0,0408 | 0,0490 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | H'g = 0,537 [0,021; 1,053] | H'g = 0,490 [-0,025; 1,005] |
| Gehfähigkeit^c | | |
| <i>6-Minuten-Gehdistanz Test^c (6MWT) [absolut - in Meter]</i> | | |
| LsMean^a | 38,30 | 45,55 |
| [95%-KI] | [-2,38; 78,98] | [2,09; 89,02] |
| p-Wert | 0,0650 | 0,0399 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | H'g = 0,679 [-0,038; 1,396] |
| <i>6-Minuten-Gehdistanz Test^c (6MWT) [relativ - in Prozent]</i> | | |
| LsMean^a | 6,19 | 7,27 |
| [95%-KI] | [-0,68; 13,06] | [0,01; 14,52] |
| p-Wert | 0,0775 | 0,0496 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | H'g = 0,703 [-0,015; 1,422] |
| Biochemischer Parameter | | |
| <i>Serumphosphat-Konzentration [mg/dl]</i> | | |
| LsMean^a | 0,77 | 0,74 |
| [95%-KI] | [0,60; 0,94] | [0,58; 0,91] |
| p-Wert | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | H'g = 2,047 [1,427; 2,667] | H'g = 1,981 [1,368; 2,595] |
| Schmerzerhebung und funktionelle Behinderung | | |
| <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Pain Interference Domain Score</i> | | |
| LsMean^a | -4,91 | -2,26 |
| [95%-KI] | [-9,19; -0,63] | [-6,61; 2,09] |
| p-Wert | 0,0245 | 0,3091 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | H'g = -0,697 [-1,390; -0,008] | - |
| <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Physical Function Mobility Domain Score</i> | | |
| LsMean^a | 2,68 | 1,90 |
| [95%-KI] | [-0,53; 5,88] | [-1,80; 5,59] |
| p-Wert | 0,1014 | 0,3145 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | - |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevante Endpunkte | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 40 | UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) Kontrolle vs. Burosumab Woche 64 |
|--|--|--|
| <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Domain Score</i> | | |
| LsMean^a | -3,20 | -1,08 |
| [95%-KI] | [-7,79; 1,39] | [-6,21; 4,06] |
| p-Wert | 0,1724 | 0,6810 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | - |
| <i>Face Pain Scale – Revised (FPS-R)</i> | | |
| LsMean^a | -0,00 | 0,05 |
| [95%-KI] | [-0,80; 0,79] | [-0,58; 0,68] |
| p-Wert | 0,9905 | 0,8786 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | - |
| Lebensqualität | | |
| <i>Short Form (SF)-10 Health Survey Physical Health Summary Score (PHS-10)</i> | | |
| LsMean^a | 4,35 | 5,51 |
| [95%-KI] | [-1,15; 9,85] | [-0,17; 11,18] |
| p-Wert | 0,1213 | 0,0571 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | - |
| <i>Short Form (SF)-10 Health Survey Psychosocial Summary Score (PSS-10)</i> | | |
| LsMean^a | 2,24 | -0,44 |
| [95%-KI] | [-1,86; 6,35] | [-4,59; 3,70] |
| p-Wert | 0,2841 | 0,8337 |
| Hedges'g^b [95%-KI] | - | - |
| (B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 40 bzw. 64) der Burosumab-Gruppe mit der aktiven Kontrollgruppe (orales Phosphat und aktives Vitamin D) [95 %-KI]: 95 %-Konfidenzintervall ^a : LsMean: Statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1 ^b : Hedges'g-Berechnung erfolgt nur, falls $p < 0,05$ ^c : Die korrigierte Analyse des 6MWT wurde dargestellt, da zwei Patienten einen fehlerhaften Datensatz aufwiesen (zu Baseline und zu Woche 40). Eine detaillierte Beschreibung erfolgt in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.3 | | |

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch nicht für die XLH-Therapie geeignet ist, da es sich hierbei um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels handelt, die allerdings erwartungsgemäß im Verlauf einer Studiendauer von 40 bis 64 Wochen nicht zum Tode führt. Darüber hinaus ist bei Burosumab kein direkter Einfluss auf die Mortalität bekannt. Die Mortalität wurde durch die Datenerhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) der Studie UX023-CL301 berücksichtigt. In der Studie trat kein Todesfall während der Studiendauer ein.

Morbidität

Zusammenfassend ergibt sich für die Kategorie Morbidität, insbesondere bei den betrachteten Endpunkten Rachitissymptomatik (RGI-C und RSS) und Serumphosphat-Konzentration eine klinisch relevante und statistisch signifikante deutliche Überlegenheit der Burosumab-Behandlung verglichen mit der Substitutionstherapie zu beiden Zeitpunkten. Ferner sind auch eine statistisch signifikant verbesserte Gehfähigkeit und verbessertes Wachstum unter der Burosumab-Behandlung zu beobachten. Diese Ergebnisse stützen die bereits vorhandenen Erkenntnisse aus dem Vergleich der Phase-II-Studien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit der retrospektiven Langzeitstudie UX023-CL002, die für das erste Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden. Sie zeigen eindrucksvoll den Vorteil der Burosumab-Behandlung gegenüber der Substitutionstherapie.

Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Funktionen mithilfe des für Kinder validierten SF-10-Fragebogens. Die aktive Kontrollgruppe zeigte keine Verbesserung der Körperfunktion (PHS-10) und der psychosozialen Domäne (PSS-10). Unter der Burosumab-Behandlung ist dagegen eine Verbesserung der Körperfunktion zu Woche 40 und Woche 64 gegeben. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede deuten diese Ergebnisse auf eine deutliche Verbesserung der berichteten körperlichen Gesundheit der Kinder in der Burosumab-Gruppe hin. Dieser Trend wird durch die Ergebnisse des PROMIS *Pain Interference* sowie *Physical Function Mobility* und durch die Ergebnisse des 6MWT gestützt. Die Ergebnisse der psychosozialen Domäne demonstrieren keine relevante Beeinträchtigung der XLH-Patienten im Vergleich mit der US-Bevölkerung. Hier führte die Burosumab-Behandlung lediglich zu einer leichten Verbesserung des PSS-10.

Sicherheit

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames, sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung der XLH bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase. Während der Studie verstarb kein Kind oder wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der Studie ausgeschlossen. Die häufigsten UEs waren entweder typisch bei einer Manifestation der XLH (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Zahnabszesse, Vitamin D-Mangel), typisch für eine pädiatrische Population (Pyrexie, Husten, Erbrechen, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Durchfall) oder zu erwartende Ereignisse (Subkutane Injektion: Reaktionen/Erytheme an der Injektionsstelle; frühere klinische Studien: Kopfschmerzen, Schwindel, Zahnschmerzen, Hautausschlag, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten). Die meisten UEs waren leicht oder moderat, mit Ausnahme der SUEs, die bei 7 Patienten auftraten ($n_{\text{Burosumab}} = 4$; $n_{\text{aktive Kontrolle}} = 3$). Keines der SUEs wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament assoziiert angesehen, mit Ausnahme eines Ereignisses mit Arthralgie Grad 3 während der Behandlungsphase und eines Papillenödems während der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Extensionsphase (Burosumab-Gruppe). Aus diesen Ereignissen resultierten keine Änderungen der Verabreichung der Studienmedikation. Therapie-assoziierte UEs traten bei 59 % (Burosumab-Gruppe) bzw. 22 % (aktive Kontrollgruppe) der Kinder auf. Der Großteil der Therapie-assoziierten UEs waren Reaktionen an der Injektionsstelle.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--------------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher muss lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens aufgezeigt werden. Burosumab ist die bislang einzige, kausale Möglichkeit und ausreichend wirksame Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen mit XLH in der Skelettwachstumsphase und setzt direkt an der Ursache der Symptomatik an, indem es die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere wiederherstellt.

Die Ergebnisse der inzwischen abgeschlossenen Behandlungsphase der RCT UX023-CL301 bestätigen eindrucksvoll die Ergebnisse aus dem früheren Nutzenbewertungsverfahren, indem aufgrund der fehlenden jetzt nachgereichten Daten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

befristeten Beschluss erfolgte. Der Zusatznutzen wird hier aufgrund der G-BA-Anforderungen (Kapitel 5, § 3 Satz 1 VerfO) anhand der patientenrelevanten Endpunkte Rachitissymptomatik, Körpergröße, Gehfähigkeit, Serumphosphat-Konzentration, Schmerzerhebung und funktionelle Behinderung, Lebensqualität, Sicherheit oder in Kombination dieser Endpunkte demonstriert.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Die UX023-CL301 zeigt erstmals die signifikante und klinisch relevante deutliche Überlegenheit der Burosumab-Behandlung gegenüber der aktiven Kontrolle mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei der „Heilung“ der Rachitissymptomatik zu beiden Zeitpunkten anhand der RGI-C- und RSS Scores auf. Diese Ergebnisse stützen die bereits vorhandenen Erkenntnisse aus dem Vergleich der einarmigen Phase-II-Studien mit der retrospektiven Vergleichsstudie, die für das erste Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Auch die statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Burosumab bei der Verbesserung der Gehfähigkeit und des Wachstums bekräftigen die bisherigen Ergebnisse in der Annahme einer höheren Wirksamkeit verglichen zur aktiven Kontrolle. Insbesondere durch die Serumphosphat-Konzentration ist es möglich den beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur Substitutionstherapie zu veranschaulichen. Hier zeigt sich ein schneller Anstieg mit einer anschließenden konstanten Serumphosphat-Konzentration im Normbereich durch die Burosumab-Behandlung verglichen zu einem geringfügigen Anstieg durch die Phosphatsubstitution in der aktiven Kontrolle, welche zu keiner Zeit einen Normwert erzielt. Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass Burosumab als erste kausale Therapie im Gegensatz zur Substitutionstherapie den pathophysiologischen Defekt der XLH aufhebt, das Serumphosphat normalisiert und dadurch die Rachitissymptomatik verbessert und folglich das Wachstum, die Gehfähigkeit sowie die Mobilität normalisiert und Schmerzen reduziert.

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Funktionen mithilfe des für Kinder validierten SF-10-Fragebogens. Die aktive Kontrollgruppe zeigte keine Verbesserung der Körperfunktion und der psychosozialen Domäne. Unter der Burosumab-Behandlung ist dagegen eine Verbesserung der Körperfunktion zu Woche 40 und Woche 64 gegeben. Die psychosoziale Domäne weist dagegen nur eine geringfügige Verbesserung unter der Burosumab-Behandlung hin. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede in den Behandlungsgruppen ist eine deutliche Tendenz zugunsten der Burosumab-Behandlung sichtbar, was die Ergebnisse der Studie UX023-CL201 bestätigt. Ferner decken sich diese Ergebnisse mit den Morbiditätsendpunkten POSNA-PODCI bzw. PROMIS und 6MWT und deuten darauf hin, dass die Burosumab-Behandlung einen höheren Grad an Verbesserungen der Morbidität und der damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität erzielt.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Aus der Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UEs) der Studie UX023-CL301 ergeben sich keine signifikanten Sicherheitsbedenken, was die Ergebnisse der Phase-II-Studien zur Sicherheit bestätigen. In allen drei Studien wurde weder ein Therapie-/Studienabbruch noch Todesfall aufgrund von UEs berichtet.

In der Behandlungsphase berichteten die meisten Patienten in der Burosumab-Gruppe (100 %) und der aktiven Kontrollgruppe (84 %) mindestens ein UE, wobei die Prüfarzte bei 59 % (Burosumab-Gruppe) bzw. 22 % (aktive Kontrollgruppe) einen Kausalzusammenhang zur Behandlung als möglich erachteten. Der Großteil der berichteten UEs wurde als mild oder moderat eingestuft. Eine Ausnahme waren 7 Fälle von SUEs (Burosumab-Gruppe: 4; aktive Kontrollgruppe: 3). Keines der SUEs wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament assoziiert angesehen, mit Ausnahme eines Ereignisses mit Arthralgie Grad 3 während der Behandlungsphase und eines Papillenödems während der Extensionsphase. Die aufgetretenen UEs waren entweder typisch für das Erkrankungsbild der XLH, für eine pädiatrische Patientenpopulation oder aus den ehemaligen, pivotalen klinischen Studien im Zusammenhang mit der XLH und Burosumab bekannt. Die häufigsten Therapie-assoziierten UEs in allen drei zulassungsrelevanten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle, welche nur leicht ausgeprägt und gut zu behandeln waren. Hervorzuheben ist, dass unter der Burosumab-Behandlung Folgeerkrankungen wie eine Nephrokalzinose aufgrund der Vitamin D-Substitution und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, die häufig durch eine Substitutionstherapie auftreten, ausbleibt.

Demnach erweist sich Burosumab insgesamt als wirksames, sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Abschließende Bewertung

Der medizinische Zusatznutzen von Burosumab wurde bereits im ersten Dossier vom 15. April 2018 durch die Ergebnisse der Phase-II-Studien dargelegt. Diese werden nun eindrucksvoll im aktuellen Dossier durch die Ergebnisse der RCT UX023-CL301 mit einer Evidenzstufe Ib gestützt. Es handelt sich bei Burosumab, um die bislang einzige kausale Möglichkeit der Behandlung von XLH bei Kindern. Diese Behandlungsmöglichkeit zeigt zudem eine bisher noch nie erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik. Die Überprüfung der Sicherheit weist keine auffälligen, neuen UEs auf. Ferner zeigt die Burosumab-Behandlung, durch das Fehlen schwerwiegender Nebenwirkungen wie Nierenschäden, Nephrokalzinose oder sekundärer Hyperparathyreoidismus, ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D. Die Initiierung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) unterstreicht die fehlenden therapeutischen Alternativen und zeigt, dass Burosumab eine erhebliche Versorgungslücke

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schließt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der pivotalen Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) aus dem ersten Verfahren und der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse der RCT UX023-CL301 lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für den Wirkstoff Burosumab zur Behandlung der XLH vollumfänglich ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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.“

Die Zielpopulation umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren mit einer erblichen bzw. X-chromosomalen 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.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es gibt keine kausale Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie behandelt. Die Substitutionstherapie besteht derzeit lediglich aus einer oralen Gabe von Phosphat, welche die Dysregulation des Mineralstoffhaushalts ausgleichen soll. Um die dabei mögliche Nebenwirkung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, wird eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution empfohlen. Durch die Behandlung mit hochdosiertem Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und Nephrokalzinose einhergeht. Die eingeschränkte Nierenfunktion bei der Nephrokalzinose kann eine verringerte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch Nierensteine mit Schmerzen und Hämaturie zur Folge haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Kindern und Erwachsenen mit XLH treten häufig Knochen- und Gelenkschmerzen sowie verminderte Gelenkbeweglichkeit auf, die einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben nehmen. Viele Patienten leiden unter funktionalen Einschränkungen bei Tätigkeiten im Alltag.

Burosumab ist zugelassen zur Behandlung der XLH bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase und deckt damit einen hohen therapeutischen Bedarf ab. Weiterhin zeigt Burosumab ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu der herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten. Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der XLH-Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--------------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | 200 – 500 ^b |
| ^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b : Verwendete Spanne der XLH-Patienten aus dem Beschluss des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 04. Oktober 2018 | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--------------------------------|---|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. | beträchtlich | 200 – 500 ^b |
| ^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b : Verwendete Spanne der XLH Patienten aus dem Beschluss des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 04. Oktober 2018 | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--------------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | 81.481,14 € – 488.017,92 € | 16.296.228 € – 244.008.960 € |

^a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 16.296.228 € – 244.008.960 € |

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--------------------------------|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | XLH bei Kindern ab 1-17 Jahren | Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. | 81.481,14 € – 488.017,92 € | 16.296.228 € – 244.008.960 € |
| ^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 16.296.228 € – 244.008.960 € |

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|-----------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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 Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden.

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.

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 -reduktion erforderlich sein. Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

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 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 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 der 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.

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.