

Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

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

*Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>)*

Kyowa Kirin GmbH

## **Modul 3 A**

*X-chromosomale Hypophosphatämie*

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

Stand: 23.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	31
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	34
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	37
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	38
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	38
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	40
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	41
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	44
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	44
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	44
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	48
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	49
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	50
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	52

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus den identifizierten Quellen ...	18
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen .....	21
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von XLH innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland .....	22
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	23
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	24
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	30
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	31
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	36
Tabelle 3-12: 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).....	36
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	37
Tabelle 3-14: Pharmakovigilanz-Plan [2, 3] .....	46
Tabelle 3-15: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3] .....	47
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	50

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Modifizierte Darstellung der Auswirkung von <i>PHEX</i> - Funktionsverlustmutation auf die Phosphat-Homöostase nach Razzaque 2009 [7] und Martin et al. 2012 [8].....	13

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Apothekenverkaufspreis
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPR-Nummer	Persönliche Identifikationsnummer (dänisch: <i>Centrale Personregister</i> )
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IU	Internationale Einheit (engl.: <i>International Unit</i> )
NORD	<i>National Organization of Rare Disorders</i>
PASS	Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (engl.: <i>Post-authorisation safety studies</i> )
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: <i>Phosphate-regulating neutral endopeptidase</i> )
PTH	Parathormon
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

RMP	Risikomanagement-Plan (engl.: <i>Risk Management Plan</i> )
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
USA oder US	Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: <i>The United States of America</i> )
VerfO	Verfahrensordnung
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i> )
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die 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.*

Das Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita®) lautet wie folgt:

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

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase eine orale Gabe von Phosphat (Reducto®-spezial) bestimmt. Um die Folgeerkrankung der Phosphatsubstitution zu vermeiden, geht der G-BA von einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) aus. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D [1].

Kyowa Kirin nimmt die Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Kenntnis. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das oben genannten Anwendungsgebiet von Crysvita® ist somit eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Es fand ein Beratungsgespräch am 08. November 2017 in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin statt. Dieses wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2017-B-176 geführt [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase ist eine Phosphatsubstitution. Der G-BA geht davon aus, dass in einer Kontrollgruppe auch eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) bei Kindern mit XLH vorgenommen wird.

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 06. November 2017 festgehalten:

„Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

1. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

Zugelassen zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie sind die Phosphat-Wirkstoffe: Natriumglycerophosphat-Ampullen Fresenius, Natriumphosphat Braun und Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Reducto®-spezial).

Dabei stellen die Arzneimittel Natriumphosphat Braun sowie Natriumglycerophosphat-Ampullen Fresenius trotz Zulassung keine konforme Anwendung in der Klinik dar, da es sich in beiden Fällen um eine nicht für die Behandlung der XLH geeignete Konzentration handelt. Des Weiteren ist die Darreichungsform von einer Infusionslösung für Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase ungeeignet und würde bedeuten, dass Kinder täglich eine Infusion erhalten müssten.

2. *Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

Nicht angezeigt.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgelegt ist.*

Es liegt ein Beschluss vom 16. März 2004 für das Anwendungsgebiet „Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann“ vor: Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie, „Gesetzliche Verordnungs-ausschüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahme“ → 16.4.33 Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, 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 [2].

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Kyowa Kirin nimmt die Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Kenntnis. Der Festlegung des G-BA wird mit der Zulassungsstudie UX023-CL301 gefolgt.

### **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 (Crysvita®) wurde der Fachinformation mit dem Stand vom Januar 2019 entnommen [3].

Zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine Recherche nach medizinischen Leitlinien durchgeführt.

Nach dem aktuellsten Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es derzeit keine zugelassene kausale Therapiemöglichkeit zur Behandlung der XLH bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase. Nach Angaben der Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. ist die derzeitig zugelassene Therapie eine Phosphatsubstitution. Um die durch die Phosphatsubstitution bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die Leitlinie zusätzlich eine Vitamin-D-Substitution [2].

Zur Vitamin-D-Substitution finden derzeit nur Alfacalcidol und Calcitriol in Deutschland Anwendung [2]. Die S1-Leitlinie zur Vitamin-D-Mangel-Rachitis der DGKED ist nicht für die Behandlung der XLH heranzuziehen, da diese Leitlinie die Erkrankung XLH nicht thematisiert [4]. Stattdessen hat die DGKED eine gesonderte S1-Leitlinie zu hereditären hypophosphatämischen Rachitiden publiziert.

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176.
2. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-008l\\_S1\\_Hereditaere\\_hypophosphataemische\\_Rachitiden\\_2016-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf).
3. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-007: Vitamin-D-Mangel-Rachitis; Stand: 03.2016. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-007l\\_S1\\_Vitamin-D-Mangel\\_Rachitis\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-007l_S1_Vitamin-D-Mangel_Rachitis_2016-04.pdf).

## **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 Adenosindiphosphat (ADP) und -triphosphat (ATP) im Energiestoffwechsel sowie als Baustein der DNA. Die klinischen Manifestationen und Morbidität bei Kindern mit XLH resultieren aus überschüssigem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) im Serum, woraus eine chronische Hypophosphatämie resultiert. Die Pathophysiologie ist sehr komplex und beeinflusst viele Körpersysteme. Dazu gehört eine gestörte Knochenmineralisierung, die sich als Skelettanomalie manifestiert und das Wachstum und die Mobilität beeinträchtigt, eine schlechte Zahngesundheit und muskuläre Probleme. Die Mehrheit der betroffenen Kinder zeigen Anzeichen der Erkrankung in einem sehr frühen Alter und entwickeln schwere Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beine (*Genua valga*). Solche Fehlstellungen führen zu Beinlängen- und Gang-Anomalien. Aufgrund dessen leiden Kinder und Erwachsene unter Schmerzen und funktionellen Einschränkungen während ihres gesamten Lebens. Darüber hinaus können XLH-Patienten auch an Hörverlust leiden [1-3]. Häufig treten zahnmedizinische Anomalien aufgrund von Defekten im Dentin auf. Dadurch kommt es zu gestörter Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormaler Zahnschmelz- und Kariesbildung. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass neben endogenen Zahnwurzelfehlbildungen auch Entzündungen an der Zahnwurzel durch das Eindringen von Mikroorganismen in Mikrospalten oder Mikrostrukturen im Zahnschmelz entstehen können, ohne dass kariöse Läsionen sichtbar sind. Durch den Zahnschmelzverlust und das oftmals einhergehende Ausbleiben des Speichelflusses entsteht ein erhöhtes Infektionsrisiko im Mundbereich [3, 4].

Aufgrund des chronischen Überschusses an FGF23 entwickeln sich die Auswirkungen im Laufe der Kindheit und Jugend weiter. Die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformitäten schreiten weiter voran und beeinflussen das Leben im Erwachsenenalter erheblich, wobei neue Komorbiditäten auftreten.

Die XLH ist eine seltene erbliche Stoffwechselstörung der Phosphat-Homöostase, die durch eine Osteomalazie, Knochenschmerz und -deformation, verminderte Wachstumsrate

(Kleinwuchs), Hypophosphatämie, abnorme Phosphat-Rückresorption 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 aufweist, dann sind alle Töchter ebenfalls von dieser Erkrankung betroffen, wohingegen 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].

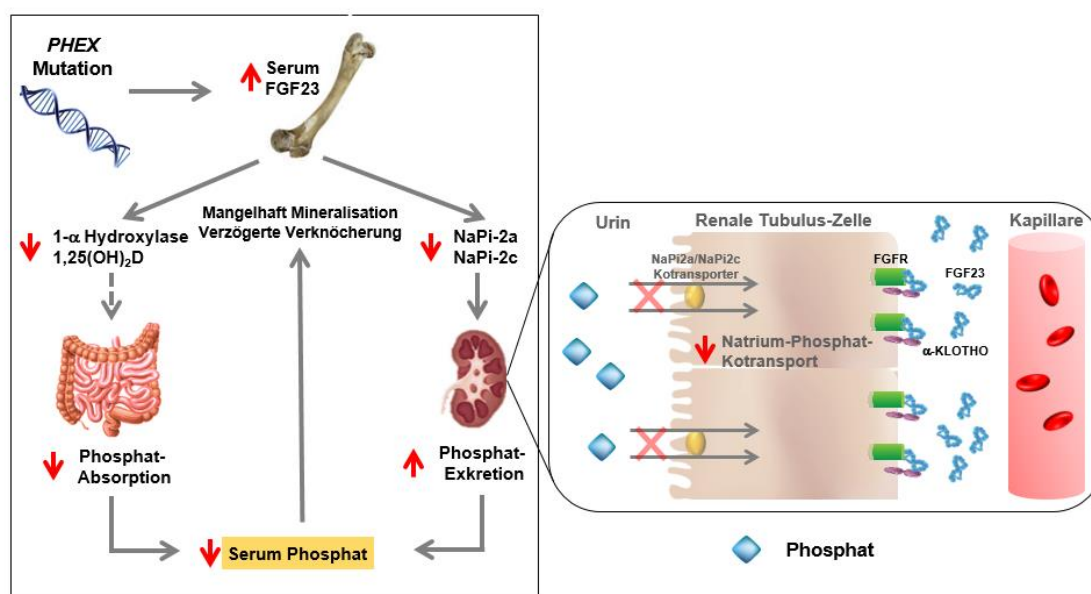


Abbildung 3-1: Modifizierte Darstellung der Auswirkung von *PHEX*-Funktionsverlustmutation auf die Phosphat-Homöostase nach Razzaque 2009 [7] und Martin et al. 2012 [8]

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 spontanen Hypophosphatämie ist 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 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.

## **Klassifikationsschemata**

Eine Einteilung in Stadien erfolgt bei der XLH in der Regel nicht. Allerdings kann aufgrund der Rachitissymptomatik eine Einteilung nach Krankheitsschwere vorgenommen werden. Der für die ernährungsbedingte Rachitissymptomatik validierte *Rickets Severity Score* (RSS) wird dabei für die Einteilung herangezogen [13, 14].

Dies ist allerdings nur ein Aspekt aus einer Reihe von Defekten, die durch die XLH verursacht werden. Beispielsweise kann es Krankheitsverläufe geben, die trotz geringem RSS, erhebliche dentale Probleme ausbilden (Zahnentwicklungsstörungen, Zahnwurzelabszesse, Hohlräume, abnormale Zahnschmelzbildung und Deformitäten des Kiefers). Das Behandlungsparadigma sollte auf der FGF23-Expression und somit der Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration liegen. Eine möglichst frühe Behandlung der XLH-Patienten eröffnet einen wesentlich positiv veränderten Therapieerfolg zur Vermeidung der Rachitissymptomatik.

### **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 der XLH**

Es gibt keine 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. Das dazu verwendete Dosierungsschema mit 5-6 Einzeldosen Phosphat pro Tag ist sehr belastend und komplex für die pädiatrischen Patienten und verursacht in der Regel

Übelkeit, Brechreiz und Durchfall. Um die dabei mögliche Nebenwirkung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, die durch das intermittierende höhere Phosphat zu einer kompensatorischen Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon führt, zu vermeiden, empfiehlt die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution [10]. Die Behandlung mit Phosphat und Calcitriol/Alfacalcidol kann sehr aufwändig sein, da die variablen Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen. Aufgrund dessen ist eine Titration und Überwachung (mit häufigen, gerade für Kleinkinder belastenden Blutentnahmen) erforderlich. Zusätzlich werden die Nieren bei der Therapie stark beansprucht. Durch die Behandlung mit hochdosiertem Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das einhergeht mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und einer Nephrokalzinose [15]. Bei der Nephrokalzinose kommt es zu kleinen Verkalkungen im Nierenparenchym, ausgelöst durch die Ablagerung von Calcium-Salzen. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verringerten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch zu Nierensteinen mit Schmerzen und Hämaturie. Die dadurch erforderliche engmaschige Überwachung, die häufigen Kontrolltermine und Blutentnahmen für Labortests können für die Kinder sehr belastend sein und dadurch die Compliance beeinträchtigen [10, 16].

### **Krankheitsbelastung**

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 funktionellen 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 können. Zwischen 18 % bis 39 % der Erwachsenen mit XLH in Deutschland und Dänemark berichteten über eine Vorgeschichte mit Frakturen. Viele von ihnen hatten bereits mehrere orthopädische und chirurgische Eingriffe, um Beindeformitäten zu korrigieren [17, 18].

Die Ergebnisse einer Online-Befragung der Studie UX023-CL001 von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH zeigen, 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 bestehenden Skeletterkrankung in der Kindheit: Beindeformationen, Kleinwuchs und/oder anteromediale Rotationstorsion der Tibiae sowie frühzeitige Arthrose und anhaltende Osteomalazie. Die erwachsenen Teilnehmer (N = 195) berichteten über Gelenkschmerzen (91 %), Steifigkeit (86 %), Kleinwuchs (86 %), Zahnausfall (83 %), Knochenschmerzen (74 %) und Arthrose (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 das Kniegelenk, die Hüfte und der Rücken. Die Ergebnisse der Online-Befragung stützen die Angaben aus der Literatur und zeigen die erheblichen Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben von Erwachsenen mit XLH aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten bereits im Kindesalter [17, 19-22].

### **Therapeutischer Wert von Burosumab zur Behandlung der XLH**

Burosumab (Crysvita®) ist zugelassen zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und deckt damit einen hohen therapeutischen Bedarf ab. Weiterhin liegt ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten vor. Dabei handelt es 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).

Burosumab bietet die Möglichkeit das Leben der XLH-Patienten signifikant positiv zu beeinflussen, indem es den Krankheitsverlauf bereits in der Kindheit dramatisch eindämmt und die Entstehung von schwerwiegenden Folgen, welche irreversibel (z. B. Bein- und Gelenkdeformationen) werden können, verhindert.

### **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-chromosomale 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**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine aussagekräftige, zusammenfassende und aktuelle Literaturangabe zur Epidemiologie der XLH. Daher erfolgte wie bereits in Modul 3A vom ersten AMNOG-Verfahren zu Burosumab vom 27. März 2018 eine orientierende Recherche in MEDLINE über PubMed mit folgenden Suchbegriffen:

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

Die identifizierten Publikationen (siehe Beschreibung der Informationsbeschaffung Abschnitt 0) 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 zuvor als relevant eingestuftten Publikationen genauer auf ihre Eignung zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz geprüft.

Aus der aktuellen Recherche ergaben sich keine neuen und relevanten Quellen zur Ermittlung und Bewertung der Prävalenz und Inzidenz der XLH-Patienten.

### *Ergebnisse der eingeschlossenen Literaturangaben*

Beck-Nielsen et al. [23] analysierten anhand einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie die Inzidenz und Prävalenz ernährungsbedingter und hereditärer Rachitisformen im Zeitraum von 1985 bis 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, davon zeigten 15 Kinder eine XLH. 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. [24] führten eine retrospektive Kohortenstudie in Norwegen durch. Das Ziel dieser Studie ist die Abschätzung der Prävalenz, die Charakterisierung der Genotypen, und das phänotypische Spektrum, das Ansprechen auf die Behandlung sowie die Komplikationen einer 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 [25] aktualisiert das Wissen praktizierender Kinderärzte über die hypophosphatämischen Erkrankungsbilder, die bei Kindern auftreten können. Dabei wird die XLH hervorgehoben. Details der klinischen Manifestationen, das breite Spektrum der Krankheitsschwere 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. [26] führten im Jahr 2010 eine landesweite umfragebasierte epidemiologische Studie von FGF23-bezogenen 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.

### *Zusammenfassung*

Die orientierende Literaturrecherche ergab keine neuen und relevanten Ergebnisse im Vergleich zu Modul 3A des ersten AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 27. März 2018. Die ermittelten Prävalenzraten aus der Literatur werden in der folgenden Tabelle 3-1 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. [23]	4,8 auf 100 000 Kinder	0 bis 15 Jahren
Norwegen	Rafaelsen et al. [24]	1,7 auf 100 000 Kinder	0 bis 18 Jahren
USA	Carpenter [25]	5,0 auf 100 000 Einwohner	alle
Japan	Endo et al. [26]	5,0 auf 100 000 Einwohner	alle

Endo et al. [26] 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 genetisch bedingte Erkrankung handelt. Die 4.000 Erkrankungsfälle bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergeben eine Prävalenz von 1:20 000. Die Prävalenzangabe von Endo et al. [26] ist durch den *Reporting*

*Bias* überschätzt, da Krankenhäuser, welche keine Rückmeldung gegeben haben, möglicherweise keinen 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 [24] und eine Obergrenze von 5 Fällen pro 100 000 Einwohner [25, 26]. Da sich das Anwendungsgebiet nur auf Kinder und Jugendliche 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 [27]. 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 [27]), 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-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“ [12]*

Eine genaue Altersangabe, bei dem das Skelett eines Jugendlichen ausgewachsen ist, ist nicht definiert. Vielmehr ist das Ende der Skelettwachstumsphase Ausdruck des biologischen Reifungszustandes des Jugendlichen und weniger des Lebensalters [28]. Die Beobachtungsstudie UX023-CL002 legt nahe, dass das Skelettwachstum ab einem Alter von 14 Jahren abgeschlossen sein kann. Die Daten des Arzneimittel-Härtefallprogramms zeigen, dass Patienten mit XLH auch über das Alter von 14 Jahren hinaus mit Burosumab behandelt wurden. 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 Jahren 3.084.126 Jugendliche an. Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 1 bis einschließlich 13 Jahren und addiert 25 % der Patienten im Alter zwischen 14-17 Jahren, so erhält man **169 – 508 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](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, 1996-2017 (Stand: 07.11.2018)“ im Alter von 1 bis unter 18 Jahre berechnet (10.940.145 Kinder in der GKV) [29]. Hierbei werden die Versichertentage in der GKV zur Berechnung der Versicherten herangezogen (Bsp.: Männer Alter 1 = 123.903.821 Versichertentage/365 Tage). Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur (Stand: 07.11.2018) auf die GKV-Population im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren, so ergibt sich eine Spanne von 186 – 557 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 25 % der Patienten im Alter zwischen 14-17 Jahren, so ergibt sich eine Spanne von **152 – 455 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.

Das Onlineportal orpha.net ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), das von der EU-Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, nennt für die X-chromosomale Hypophosphatämie (ORPHA: 89936) zwei verschiedene Prävalenzraten [30]. 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 [25, 26]. Zum anderen wird eine Prävalenzrate von 1 – 9 Fälle je 1 000 000 EU-Einwohner aufgeführt. Im Vergleich zu den anderen identifizierten Quellen stellt dieser Wert eine deutliche Unterschätzung dar, außerdem ist zu diesem Wert keine Referenz angegeben. Aus diesem Grund wird diese nicht für die Herleitung der Prävalenz für die Zielpopulation von Burosumab herangezogen.

Die US-amerikanische *National Organization of Rare Disorders* (NORD) nennt die familiäre Hypophosphatämie ebenfalls als seltene Erkrankung [31]. Für die Erkrankung wird eine Prävalenzrate von 1 Erkrankungsfall auf 20 000 US-Einwohnern angegeben, die sehr wahrscheinlich auf die Publikation von Carpenter [25] 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 – 0,04 Fälle auf 10 000 EU-Einwohner vorkommen und dies ungefähr 100 bis 2 000 Erkrankten entspräche [32]. Die

Angaben basieren auf Daten aus der Europäischen Union, Norwegen, Island und Liechtenstein. Diese umfassen eine Bevölkerung von 511.100.000 Einwohner (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 Prävalenz 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. [23] 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)	Inzidenzrate XLH	Altersgruppen
Dänemark	Beck-Nielsen et al. [23]	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 genetisch bedingten Erkrankung wird angenommen, dass die Prävalenz gleich der Inzidenz ist. 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 genetisch bedingte Erkrankung ist und somit 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 <sup>1</sup>	152 – 455	152 – 455	152 – 455	152 – 455	152 – 455
<b>GKV- Patienten<sup>2</sup></b>	<b>200 – 500</b>	<b>200 – 500</b>	<b>200 – 500</b>	<b>200 – 500</b>	<b>200 – 500</b>
<sup>1</sup> : Update der Berechnung der GKV-Patienten aus Modul 3A des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 27. März 2018 [33]. <sup>2</sup> : Verwendete Spanne der XLH-Patienten aus dem Beschluss des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 04. Oktober 2018 [34].					

### 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](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.*

---

<sup>1</sup> Unter der Annahme, dass die Anzahl der Kinder im Alter von 1 bis unter 18 Jahre (11.135.891 Kinder) in der GKV konstant bleibt.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des 1. AMNOG-Verfahrens von Burosumab<sup>2</sup></b>
Burosumab (Crysvita®)	169 – 508	152 – 455	<b>200 – 500</b>
<p><sup>1</sup>: Update der Berechnung der GKV-Patienten aus Modul 3A des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 27. März 2018 [33].</p> <p><sup>2</sup>: Verwendete Spanne der XLH-Patienten aus dem Beschluss des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 04. Oktober 2018 [34].</p>			

*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 152 – 455 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren mit einer XLH unter Berücksichtigung des Skelettwachstums. Diese Patienten sind grundsätzlich alle behandlungsbedürftig.

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.

Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf des Dossiers der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Burosumab Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH aus dem Beschluss des ersten AMNOG-Verfahrens zu Burosumab vom 04. Oktober 2018 herangezogen. Der dort ermittelte **Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Burosumab wurde hier auf 200 – 500 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren mit XLH geschätzt.**



### 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	200 – 500

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 XLH-Patienten ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase wird aufgrund der bisher nicht erreichten 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 in der Datenbank MEDLINE in PubMed mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

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

Die Suche ergab 79 Treffer. Alle relevanten Treffer werden in Abschnitt 3.2.3 diskutiert.

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 (orpha.net, NORD und COMP der EMA).

Es wurden keine neuen relevanten Ergebnisse aus der aktuellen Recherche für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz zu der XLH gefunden, die nicht schon aus Modul 3A des ersten Verfahrens zu Burosumab vom 27. März 2018 bekannt sind.

### 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 0 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. *Curr Otorhinolaryngol Rep*; 2:144-151. [Zugriff: 05.03.2018]. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40136-014-0048-7.pdf>.
3. Haffner D, Waldegger S (2016): Chapture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Geary D.F. , 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 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-008l\\_S1\\_Hereditaere\\_hypophosphataemische\\_Rachitiden\\_2016-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_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 Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Validation of the Rickets Severity Scale (RSS) and Radiographic Global Impression of Change Scale (RGI-C) for the Assessment of Rickets in Children with X-Linked Hypophosphatemia.
14. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RSS Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).

15. 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.
16. Carpenter T, Imel E, Holm I, de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381-8.
17. 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.
18. 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.
19. Kyowa Kirin (2017): Global Value Dossier: Evidence to support use of Burosumab to treat X-linked hypophosphatemia (XLH).
20. 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.
21. 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.
22. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. (2019): The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc*; 3(7):1321-34.
23. 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.
24. 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.
25. Carpenter T (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatric Endocrinology*; 44(2):443-66.
26. 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.
27. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (Stand: 27.05.2019): GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12111-0004) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. [Zugriff: 27.05.2019]. 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.+](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.+)
28. Buikstra JA, Ubelaker DH (1994): Standards for Data Collection from Human Skeletal Remains. *Arkansas Archeological Survey Research Series*: Fayetteville, Arkansas.
29. Bundesversicherungsamt (Bundesministerium für Gesundheit) (Stand: 07.11.2018): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2017. [Zugriff: 27.05.2019]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellung-gen-und-auswertungen.html>.

30. Orpha net (2012): Hypophosphatämie, X-chromosomale. [Zugriff: 17.06.2019]. URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=89936](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936).
31. National Organization for Rare Disorders (2016): Familial Hypophosphatemia. [Zugriff: 17.06.2019]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypophosphatemia/>.
32. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf).
33. Kyowa Kirin GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Burosumab (Crysvita®); X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH); Modul 3A vom 27.03.2018. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2390/2018-03-27\\_Modul3A\\_Burosumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2390/2018-03-27_Modul3A_Burosumab.pdf).
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Burosumab vom 04. Oktober 2018. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3515/2018-10-04\\_AM-RL-XII\\_Burosumab\\_D-349\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3515/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_BAnz.pdf).

### 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 3.1.4). 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®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Einmal alle 2 Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–	–	–
<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>				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation (Stand: Januar 2019) zu Burosumab (Crysvita®) [1].

Da in der Fachinformation zu Burosumab (Crysvita®) keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Burosumab um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Basierend auf der Fachinformation wird Burosumab (Crysvita®) einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 26 Behandlungszyklen à zwei Wochen, wobei Burosumab an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird.

*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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Burosumab (Crysvita®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Einmal alle 2 Wochen	26
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–	–
<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>			

### 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Burosumab (Crysvita®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	26	9,28 mg - 53,6 mg (1 DSF à 10 mg - 2 DSF à 30 mg)	241,28 mg - 1.393,60 mg (26 DSF à 10 mg - 52 DSF à 30 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–	–	–
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 3-8 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).

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation (Stand: Januar 2019) beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis Burosumab (Crysvita®) 0,8 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden [1].

Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts der pädiatrischen Population von 1 bis einschließlich 17 Jahren von 11,6 kg bis 67,0 kg [2], ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe zwischen 9,28 mg bis zu 53,6 mg. Da alle Dosen auf 10 mg genau abgemessen werden sollen, entspricht dies aufgerundet einem Verbrauch zwischen 10 mg und 60 mg pro Behandlung.

Somit wird in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Burosumab à 10 mg und in der oberen Dosierungsspanne zwei Durchstechflaschen à 30 mg benötigt. Über ein Jahr betrachtet ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 241,28 mg bis 1.393,60 mg bzw. bei einer Abmessung auf die nächsten 10 mg bei jeder Gabe 260 mg bis 1.560 mg pro Patient.

Dies entspricht jährlich 26 Durchstechflaschen à 10 mg bis 52 Durchstechflaschen à 30 mg pro Patient.

### 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®)	Crysvita®, 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche, 1 ml, PZN:13654878, AVP: 3.135,66 €	3.133,89 € [1,77 €]
	Crysvita®, 20 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche, 1 ml, PZN: 13654855, AVP: 6.261,20 €	6.259,43 € [1,77 €]
	Crysvita®, 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche, 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 9.386,73 €	9.384,96 € [1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–
AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer 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 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### **Crysvita® Durchstechflasche 10 mg/ml**

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78(3a) Satz 1 AMG beträgt 2.550,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (10 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 3.135,66 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ist bereits im Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) berücksichtigt. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.133,89 €.

#### **Crysvita® Durchstechflasche 20 mg/ml**

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78(3a) Satz 1 AMG beträgt 5.100,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (20 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 6.261,20 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ist bereits im Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) berücksichtigt. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 6.259,43 €.

#### **Crysvita® Durchstechflasche 30 mg/ml**

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78(3a) Satz 1 AMG beträgt 7.650,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (30 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 9.386,73 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ist bereits im Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) berücksichtigt. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 9.384,96 €.

### **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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3.1.4). 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.

Tabelle 3-10: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Burosumab (Crysvita®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	–	–
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–	–	–
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 3-10 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 Burosumab (Crysvita®) 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 Burosumab (Crysvita®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: 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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

*Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (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.*

Tabelle 3-12: 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®)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Entfällt	Entfällt	Entfällt

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	–	–	–	–
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.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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 <sup>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®)	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend <sup>b</sup>	–	–	–
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.			
b: 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.			

### **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 Kindern im Alter von 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie. Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es vor Burosumab keine zufriedenstellende Behandlung gab [1, 4]. Eine Behandlung mit Burosumab wird bei allen Patienten mit XLH sowohl ohne Vortherapie als auch mit Vortherapie (orales Phosphat und aktives Vitamin D) angestrebt. Nach dem Inverkehrbringen von Burosumab in Deutschland wurden Kinder im Alter von 1-17 Jahren mit XLH, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden, mit Burosumab therapiert.

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

Nach derzeitigen Erkenntnissen werden weiterhin Kinder mit XLH auf Burosumab umgestellt oder neu eingestellt. Zum aktuellen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Burosumab im Anwendungsgebiet XLH bei Kindern im Alter von 1-17 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 bei dem zu bewertenden Arzneimittel wurde den formalen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA gefolgt.

Alle Angaben zu Burosumab wurden der entsprechenden Fachinformation (Stand: Januar 2019) 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 Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 11.06.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
3. Bundesregierung. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 4.5.2017 I 1050. 1980.
4. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf).

### **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 Calciumrezeptoren die Wirkung von Calcium 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 oralen 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-, Calcium-, Parathormon- 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 Calcium- 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 -reduktion 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 und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

### *Überempfindlichkeit*

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

## **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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA);
- 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 wichtiger Pharmakovigilanz- oder Risikominimierungs-Daten.

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

Vor Einführung von Crysvita<sup>®</sup> 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 Crysvita<sup>®</sup> in Verkehr gebracht wird, alle Angehörige der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Crysvita<sup>®</sup> anwenden, Zugang zu dem Informationsmaterial haben.

### **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz des Inhabers der Genehmigung:

Tabelle 3-14: Pharmakovigilanz-Plan [2, 3]

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

Zusätzlich wurden klinische Studien initiiert, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei 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 3-15: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3]

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Hyperphosphatämie	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.3: Kontraindikation</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.9: Überdosierung</li> </ul>	Keine Vorschläge
Ektopische Mineralisation	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul>	Keine Vorschläge
Schwere Hypersensitivität	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3: Kontraindikation</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen: Hautreaktionen und Immunogenität</li> </ul>	Keine Vorschläge
Reproduktionstoxizität bei Frauen	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität</li> <li>• Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul>	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"> <li>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul>	Keine Vorschläge
Fehlende Informationen		
Anwendung bei älteren Patienten ( $\geq 65$ )	Keine Maßnahmen genannt	Keine Vorschläge
Anwendung bei Patienten	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>Abschnitt 4.3: Kontraindikation</li> </ul>	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 diesem Abschnitt 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 Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR) von Crysvida (Dokument vom 14. Dezember 2017). [Zugriff: 17.06.2019]. 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 Medicines Agency (EMA) (2017): Burosumab Risk Management Plan.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
34232 <i>oder</i> 34233	Röntgenaufnahmen der Hand, des Fußes oder deren Teile <i>oder</i> Röntgenaufnahmen der Extremitäten oder deren Teile mit Ausnahme der in der Gebührenordnungsposition 34232 genannten Extremitätenteile	„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.“ (S. 1; Abschnitt 4.1)	Ja
32086	Phosphor anorganisch	„Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung soll der Nüchtern-Serumphosphatwert im ersten Behandlungsmonat alle 2	Ja

		Wochen gemessen werden, in den darauffolgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 4 Wochen der Nüchtern-Serumphosphatwert kontrolliert werden.“ (S. 3, Abschnitt 4.2)	
33042	Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren	„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.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, aber empfohlen.
32411	Intaktes Parathormon	„Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Calcium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1 – 2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, aber empfohlen.
32068	Alkalische Phosphatase		
32082	Calcium		
32066 <i>oder</i> 32067	Kreatinin (Jaffé-Methode) <i>oder</i> Kreatinin, enzymatisch		
32197 <i>oder</i> 32265	Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance <i>oder</i> Calcium im Harn		
		„Zu einer Kontrolle des Calcium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.“ (S. 4, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, aber empfohlen.

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand: Januar 2019 [1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben*

*Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

3. Quartal 2019 vom 09.07.2019 [2]

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

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

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2019. [Zugriff: 08.08.2019]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf).