

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>)*

Kyowa Kirin GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 26.10.2020

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>   | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....   | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....   | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....   | 9        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 11       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....  | 13       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 21       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 24       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 26       |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 6            |
| Tabelle 1- 2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 6            |
| Tabelle 1- 3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 7            |
| Tabelle 1- 4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 9            |
| Tabelle 1- 5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....  | 10           |
| Tabelle 1- 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 11           |
| Tabelle 1- 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Morbidität</i> .....  | 13           |
| Tabelle 1- 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Sicherheit</i> .....  | 16           |
| Tabelle 1- 9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 18           |
| Tabelle 1- 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 23           |
| Tabelle 1- 11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23           |
| Tabelle 1- 12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 24           |
| Tabelle 1- 13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                | 25           |

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>                             | <b>Bedeutung</b>   |
|--|--|
| 1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamin D <sub>3</sub> | aktives Vitamin D  |
| 6MWT   | 6-Minuten-Gehdistanz Test  |
| AK   | Antikörper   |
| ATC-Code                                     | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                         |
| BFI  | <i>Brief Fatigue Inventory</i>                                   |
| B-P  | Behandlungsdifferenz Baseline zu Post-Baseline                   |
| BPI  | <i>Brief Pain Inventory</i>                                      |
| FGF23  | Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23                                  |
| G-BA   | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV  | Gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LLN  | <i>Lower limit of normal</i>                                     |
| KI   | Konfidenzintervall   |
| PGI-I  | <i>Patient Global Impression of Improvement</i>                  |
| UE   | unerwünschtes Ereignis   |
| WOMAC  | <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis</i>  |
| XLH  | X-chromosomale Hypophosphatämie                                  |
| zVT  | zweckmäßige Vergleichstherapie                                   |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1- 1 bis Tabelle 1- 2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Kyowa Kirin GmbH                                     |
| <b>Anschrift:</b>                              | Monschauer Str. 1<br>40549 Düsseldorf<br>Deutschland |

Tabelle 1- 2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1- 3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1- 3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|  |   |
|--|---|
| <b>Wirkstoff</b>   | <b>Burosumab</b>                                      |
| <b>Handelsname</b>   | <b>Crysvita®</b>                                      |
| <b>ATC-Code</b>  | <b>M05BX05</b>  |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-<br/>Nummer</b>  | <b>38635</b>  |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>   | <b>13654878</b><br><b>13654855</b><br><b>13654861</b> |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>  | <b>E83.3</b>  |
| <b>Alpha-ID</b>  | <b>I125310<sup>a</sup></b>                            |
| <sup>a</sup> : es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code E83.3 vor. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |   |

Bei Burosumab (Crysvita®) handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper (AK, Immunglobulin G1), der spezifisch den phosphaturischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dessen biologische Aktivität hemmt. Infolgedessen wird die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere normalisiert, die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> gesteigert und die Darmabsorption von Calcium und Phosphat gefördert. Gemeinsam tragen diese Maßnahmen zur **Wiederherstellung** der **Serumphosphat-Homöostase** bei und stimulieren die Knochenmineralisierung.

Im Gegensatz zu der einzigen Therapieoption, die aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D besteht, und nur für Kinder empfohlen wird, werden durch Burosumab physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, ohne die FGF23-Expression zu stimulieren. Dadurch wird einem weiteren Phosphatverlust entgegengewirkt und die häufig auftretenden Nebenwirkungen und therapieassoziierten Folgeerkrankungen (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus) einer Phosphatsubstitution vermieden.



Mit Burosumab, der **ersten zielgerichteten Therapie** zur Behandlung der XLH, kann nun der **hohe therapeutische Bedarf** in der Erwachsenenpopulation gedeckt werden. Durch die **Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase** werden zahlreiche Auswirkungen der lebenslang bestehenden Dysfunktion des Phosphathaushaltes verbessert. Hierzu zählen eine deutliche Abnahme der Osteomalazie, das Heilen von (Pseudo-)Frakturen sowie die Abnahme von Knochenschmerzen und Steifheit, wodurch eine verbesserte Mobilität und physische Funktion sowie verbesserte Teilnahme von Erwachsenen mit XLH am alltäglichen Leben erreicht wird.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1- 4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a,b</sup></b> |
|---|--------------------------------------|---|
| CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. | 30.09.2020                           | A   |
| <sup>a</sup> : Angabe „A“ bis „Z“.<br><sup>b</sup> : Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene mit XLH.  |                                      |   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| 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. <sup>a</sup> | 19.02.2018                               |
| <sup>a</sup> : hierbei handelt es sich um das ursprüngliche und nicht mehr aktuelle Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 19.02.2018  |  |

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1- 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>   |
|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |  |
| A  | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | <b>Vom G-BA festgelegte zVT<sup>b</sup></b><br>orales Phosphat und aktives Vitamin D (Calcitriol, alternativ Alfacalcidol) |
|  |  | <b>Von Kyowa Kirin bestimmte zVT<sup>c</sup></b><br><i>Best supportive care</i>  |
| <sup>a</sup> : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br><sup>b</sup> : Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.<br><sup>c</sup> : Von Kyowa Kirin hergeleitete zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). |  |  |

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

Das Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* enthält zwei Teilpopulationen, die sich anhand des Ansprechens auf die einzige Therapieoption, die aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D besteht und nur für Kinder empfohlen wird, unterscheiden.

### 1. Teilpopulation

Erwachsene, die innerhalb **eines Jahres** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**

### 2. Teilpopulation

Erwachsene, die innerhalb **eines Jahres nicht** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der größte Anteil der erwachsenen XLH-Patienten weist trotz langjähriger Phosphatsubstitution eine **Progression** der XLH auf, die zu **schwerwiegenden Folgeerkrankungen** führt. Hierzu zählen Skelettdeformationen, Osteomalazie, (Pseudo-)Frakturen, Arthrose und Enthesopathien. Die damit assoziierten starken Knochen- und Gelenkschmerzen sowie die ausgeprägte Steifheit und Fatigue führen zu erheblichen Einschränkungen im Alltag. Zudem wird das **primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich** (*lower limit of normal* (LLN):  $\geq 2,5$  mg/dl), nicht erlangt. Dies wird auch anhand der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 ersichtlich, die eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration von 1,9 mg/dl zu Studienbeginn aufwies. Aufgrund des unzureichenden Ansprechens und der schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wird die Phosphatsubstitution häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Für Erwachsene steht anschließend neben teils schweren Operationen wie z. B. Umstellungsosteotomien oder Gelenkersatzoperationen, die aufgrund der ausgeprägten Skelettdeformationen und dem frühzeitigen Verschleiß der Gelenke notwendig sind, sowie der Behandlung der Pseudo-(Frakturen) nur eine symptomatische Therapie zur Verfügung. Diese hat das Ziel die pathologischen Knochen- und Gelenkveränderungen, die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die Muskelschwäche und die Fatigue zu mildern.

Da nahezu alle Erwachsenen mit XLH der 2. Teilpopulation zuzuordnen sind, kann lediglich „*best supportive care*“ als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zum Ableiten des Zusatznutzens von Burosumab wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie UX023-CL303 der Phase III herangezogen. Hierfür wurden die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

#### **Mortalität:**

Bei der XLH handelt es sich um eine genetisch bedingte schwere chronische Erkrankung, die aber grundsätzlich nicht potenziell tödlich verläuft. Zudem ist kein direkter Einfluss von Burosumab auf die Mortalität bekannt. Übereinstimmend hiermit wurde während der gesamten Studiendauer kein Todesfall festgestellt.

#### **Morbidität:**

Die Tabelle 1- 7 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Morbidität* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe, Placebo-Gruppe) zu Woche 24.

Tabelle 1- 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität*

| Patientenrelevante Endpunkte   | UX023-CL303<br>Behandlungsdifferenz (B-P)<br>Burosumab vs. Placebo<br>Woche 24 |
|--------------------------------|--|
| <b>Serumphosphat</b>           |  |
| <i>Serumphosphat (mg/dl)</i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup>            | 0,40   |
| [95% KI]                       | [0,28; 0,51]   |
| p-Wert                         | < 0,0001   |
| Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI] | H`g = 0,922 [0,566; 1,278]   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevante Endpunkte   | UX023-CL303<br>Behandlungsdifferenz (B-P)<br>Burosumab vs. Placebo<br>Woche 24 |
|--|--|
| <i>Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (<math>\geq 2,5\text{mg/dl}</math>)</i> |  |
| Odds Ratio <sup>c</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert  | 208,430<br>[46,646; 931,345]<br>< 0,0001                                       |
| Gefähigkeit  |  |
| <i>6MWT – Messung in Meter<sup>d</sup></i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | 19,83<br>[4,19; 35,47]<br>0,0129<br>H`g = 0,424 [0,075; 0,773]                 |
| <i>6MWT Gesamtrate – Prozentsatz<sup>d</sup></i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | 3,19<br>[0,96; 5,41]<br>0,0050<br>H`g = 0,460 [0,110; 0,809]                   |
| Steifheit und Physische Funktion   |  |
| <i>WOMAC Steifheit</i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | -8,31<br>[-14,68, -1,94]<br>0,0106<br>H`g = -0,420 [-0,765; -0,075]            |
| <i>WOMAC Physische Funktion</i>  |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | -4,90<br>[-9,76, -0,05]<br>0,0478<br>H`g = -0,389 [-0,735; -0,043]             |
| Schmerzerhebung  |  |
| <i>BPI Schlimmster Schmerz</i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | -0,46<br>[-1,00; 0,08]<br>0,0919<br>-  |
| <i>BPI Schmerzintensität</i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | -0,43<br>[-0,93; 0,07]<br>0,0940<br>-  |
| <i>BPI Schmerzinterferenz</i>  |  |
| LsMean <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert<br>Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]                | -0,13<br>[-0,70; 0,44]<br>0,6527<br>-  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevante Endpunkte  | UX023-CL303<br>Behandlungsdifferenz (B-P)<br>Burosumab vs. Placebo<br>Woche 24 |
|---|--|
| <b>Fatigue</b>  |  |
| <i>BFI Schlimmste Fatigue</i>   |  |
| LsMean <sup>a</sup>   | 0,20   |
| [95% KI]  | [-0,40; 0,80]  |
| p-Wert  | 0,5102   |
| Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]  | -  |
| <i>BFI Globale Fatigue</i>  |  |
| LsMean <sup>a</sup>   | -0,13  |
| [95% KI]  | [-0,70; 0,44]  |
| p-Wert  | 0,6572   |
| Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]  | -  |
| <b>Erfassung von Therapieeffekten</b>   |  |
| <i>PGI-I</i>  |  |
| LsMean <sup>a</sup>   | -0,28  |
| [95% KI]  | [-0,73; 0,16]  |
| p-Wert  | 0,2161   |
| Hedges`g <sup>b</sup> [95% KI]  | -  |
| (B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 24) der Burosumab-Gruppe mit Placebo, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, WOMAC: <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis</i> , BPI: <i>Brief Pain Inventory</i> , BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i> , PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i> ; [95% KI]: 95 %-Konfidenzintervall |  |
| <sup>a</sup> : LsMean: Statistische Methode für die jeweiligen Endpunkte  |  |
| <sup>b</sup> : Hedges`g-Berechnung erfolgte nur falls $p < 0,05$ .  |  |
| <sup>c</sup> : Die Berechnung erfolgte post-hoc.  |  |
| <sup>d</sup> : Diese Analyse beinhaltet eine korrigierte Baseline-Wert Berechnung eines Studienteilnehmers.   |  |

Zusammenfassend zeigt sich für die Endpunktkategorie *Morbidität* eine bisher nicht erreichte klinisch relevante und signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Burosumab bei der Behandlung der XLH. Bereits innerhalb kurzer Zeit (12 Wochen) wird unter **Burosumab** das **primäre Therapieziel**, eine **Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich** (LLN:  $\geq 2,5$  mg/dl) erlangt und langfristig aufrechterhalten (24 Wochen). Zusätzlich wird die Mobilität von XLH-Patienten signifikant gesteigert und das Ausmaß an Steifheit sowie die Einschränkung der physischen Funktion signifikant reduziert. Durch die jahrelang bestehende Dysfunktion des Phosphathaushaltes weisen XLH-Patienten außerdem ausgeprägte Skelettdeformationen auf, die mit starken Knochen- und Gelenkschmerzen verbunden sind. Dennoch kann durch Burosumab bereits nach 24 Wochen eine deutliche jedoch nicht statistisch signifikante Linderung der XLH-assoziierten Schmerzen erreicht werden.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Sicherheit:**

Die Tabelle 1- 8 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe, Placebo-Gruppe) zu Woche 12 und Woche 24.

Tabelle 1- 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit*

| <b>Sicherheit</b>   | <b>Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12</b> | <b>Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24</b> |
|---|---|---|
| <b>Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse</b>                          |   |   |
| <u>UEs</u>  |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 63 (92,6) vs. 62 (93,9)                           | 64 (94,1) vs. 61 (92,4)                           |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | 0,986   | 1,018   |
| [95% KI]  | [0,901; 1,080]                                    | [0,930; 1,115]                                    |
| p-Wert  | 1,0000  | 0,7425  |
| <u>Schwerwiegende UE</u>  |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 2 (2,9) vs. 1 (1,5)                               | 2 (2,9) vs. 1 (1,5)                               |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | 1,941   | 1,941   |
| [95% KI]  | [0,180; 20,900]                                   | [0,180; 20,900]                                   |
| p-Wert  | 1,0000  | 1,0000  |
| <u>Schwere UE Grad 3,4</u>  |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 8 (11,8) vs. 7 (10,6)                             | 8 (11,8) vs. 8 (12,1)                             |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | 1,109   | 0,971   |
| [95% KI]  | [0,426; 2,886]                                    | [0,387; 2,435]                                    |
| p-Wert  | 1,0000  | 1,0000  |
| <u>Therapieabbruch durch UE</u>                                     |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 0 (0) vs. 0 (0)                                   | 0 (0) vs. 0(0)                                    |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | -   | -   |
| [95% KI]  | -   | -   |
| p-Wert  | -   | -   |
| <u>Tod durch UE</u>   |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 0 (0) vs. 0 (0)                                   | 0 (0) vs. 0 (0)                                   |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | -   | -   |
| [95% KI]  | -   | -   |
| p-Wert  | -   | -   |
| <b>Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse</b> |   |   |
| <u>UE</u>   |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 16 (23,5) vs. 17 (25,8)                           | 17 (25,0) vs. 17 (25,8)                           |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | 0,913   | 0,971   |
| [95% KI]  | [0,505; 1,652]                                    | [0,543; 1,735]                                    |
| p-Wert  | 0,8421  | 1,0000  |
| <u>Schwerwiegende UE</u>  |   |   |
| Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))                               | 0 (0) vs. 0 (0)                                   | 0 (0) vs. 0 (0)                                   |
| Risk Ratio <sup>a</sup>   | -   | -   |
| [95% KI]  | -   | -   |
| p-Wert  | -   | -   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Sicherheit</b>   | <b>Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12</b> | <b>Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24</b> |
|---|---|---|
| <u>Schwere UE Grad 3, 4</u><br>Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))<br>Risk Ratio <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert     | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         |
| <u>Therapieabbruch durch UE</u><br>Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))<br>Risk Ratio <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         |
| <u>Tod durch UE</u><br>Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))<br>Risk Ratio <sup>a</sup><br>[95% KI]<br>p-Wert             | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         | 0 (0) vs. 0 (0)<br>-<br>-                         |
| UEs: Unerwünschte Ereignisse, [95% KI]: 95%-Konfidenzintervall<br><sup>a</sup> : Berechnung erfolgte post-hoc.            |   |   |

Zusammenfassend zeigt sich für die Endpunktkategorie *Sicherheit* die gute Verträglichkeit und langfristige Sicherheit von Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Die meisten *unerwünschten Ereignisse (UE)* waren mild oder moderat und traten nahezu gleichhäufig in den Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe und Placebo-Gruppe) auf. Es waren keine Therapieabbrüche oder Todesfälle während der doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) zu verzeichnen. Eine Hyperphosphatämie, die aufgrund des Wirkmechanismus von Burosumab zu erwarten ist, trat nur bei 4 von 68 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe auf und ließ sich durch eine Dosisanpassung beheben.

Ein weiterer bedeutender Vorteil der Burosumab-Therapie stellt zudem die Beobachtung dar, dass schwere therapieassoziierte Folgeerkrankungen (Nephrokalziosen, Nephrolithiasis, sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus), die üblicherweise unter einer Phosphatsubstitution zu beobachten sind, nicht auftreten.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet   |  | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|--|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |   |
| A  | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | ja  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |  |   |

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

Bei Burosumab handelt es sich gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt demnach bereits durch die Zulassung als belegt. Dennoch wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Für die Nutzenbewertung wird die Studie UX023-CL303 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III, die, entsprechend der Kriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Evidenzstube 1b entspricht. Sowohl den Studienteilnehmern, dem Studienpersonal als auch dem Prüfarzt war die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen, doppelblinden Phase der Studie nicht bekannt.

Aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn wurden sowohl für den primären Wirksamkeitsendpunkt (*Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert*) als auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Steifheit, WOMAC Physische Funktion, Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz*) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Diese bestätigten die Ergebnisse der Primäranalysen, so dass weiterhin von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden kann. Somit liegt sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene während der gesamten doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor. Aufgrund dessen wird für den Wirkstoff Burosumab ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Serumphosphat, Gehfähigkeit, Steifheit und Physische Funktion, Fatigue, Erfassung von Therapieeffekten* sowie anhand der *Sicherheit*.

**Interpretation der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität**

Die Studie UX023-CL303 belegt die Wirksamkeit von Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Erstmals steht eine Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismus eingreift und innerhalb kurzer Zeit (12 Wochen) die Serumphosphat-Homöostase von XLH-Patienten wiederherstellt. Unter der bisher einzigen Therapieoption, einer Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, war dies trotz einer langjährigen Verabreichung nicht möglich. Zum einen beruht dies darauf, dass die Gabe von Phosphat den renalen Phosphatverlust bei der XLH zusätzlich erhöht, andererseits sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Phosphat hohe Dosen notwendig, die jedoch zu schweren Nebenwirkungen führen und daher nicht dauerhaft verabreicht werden können. Die beobachtete Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration unter Burosumab wirkt sich direkt auf die Folgeerkrankungen der XLH und die damit assoziierten Konsequenzen aus. Insbesondere führt die Behandlung mit Burosumab zu einer signifikanten Abnahme der Steifheit und Einschränkung der physischen Funktion und ermöglicht trotz der zuvor über Jahre bestehenden Dysfunktion des Phosphathaushaltes eine signifikante Steigerung der Gehfähigkeit bei den erwachsenen XLH-Patienten. Des Weiteren wird eine deutliche jedoch nicht statistisch signifikante Abnahme der Knochen- und Gelenkschmerzen erzielt, die durch die schwerwiegenden XLH-bedingten Deformationen der Extremitäten hervorgerufen werden. Somit zeigt sich für die Endpunktkategorie *Morbidität* eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens**.

**Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit**

Anhand der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich für Burosumab ein **ausgewogenes Risiko-Nutzen-Profil**. Therapieabbrüche oder Todesfälle waren nicht zu verzeichnen. Besonders hervorzuheben ist zudem, dass die schweren Nebenwirkungen wie Nephrokalzinose, Nephrolithiasis oder sekundärer bzw. tertiärer Hyperparathyreoidismus, die häufig unter einer Phosphatsubstitution auftreten, unter der Burosumab-Therapie nicht zu beobachten sind. Somit erweist sich Burosumab als ein sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung der XLH bei Erwachsenen.

**Abschließende Bewertung**

Für Erwachsene mit XLH, für die eine Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D nicht ausreicht, fehlt eine wirksame Behandlungsoption, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Die verminderte Mobilität, die stark ausgeprägten Schmerzen sowie die häufig teils schweren Operationen, die aufgrund der Skelettdeformationen und dem frühzeitigen Verschleiß der Gelenke notwendig sind, konfrontieren XLH-Patienten mit einer verminderten Lebensqualität.

Mit **Burosumab** steht erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung, die **langanhaltend** eine **Normalisierung** des **Phosphathaushaltes** bei Erwachsenen XLH-Patienten erzielt<sup>1</sup>. Die Verbesserung des Phosphathaushalts hat direkte Auswirkungen auf die **Steifheit** sowie die **Erschöpfung** und führt zu einer **Linderung** der stark ausgeprägten **Knochen- und Gelenkschmerzen**. Infolgedessen werden die **Mobilität und körperliche Aktivität** der XLH-Patienten signifikant gesteigert. Gemessen an den Markern knochenspezifische Alkalische Phosphatase, C-terminales Telozeptid des Typ 1 Kollagens und Prokollagen Typ 1 N-terminales Telozeptid, stimuliert Burosumab zudem die **Knochenremodellierung** und verbessert die **Knochenqualität**. Der Anteil an noch nicht mineralisierter Grundsubstanz (Osteoidvolumen) des Knochengewebes nimmt signifikant ab, wodurch nicht nur das **Ausmaß der Osteomalazie**, sondern auch die **Heilungschancen von Pseudofrakturen** verbessert werden.

In der Gesamtschau zeigt sich aufgrund der raschen **Normalisierung des Phosphathaushaltes** und der damit verbundenen signifikanten **Verbesserung der Symptome der XLH-Erkrankung** sowie des **ausgewogenen Risiko-Nutzen-Profiles** gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insgesamt ergibt sich daher ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Wirkstoff Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH.

---

<sup>1</sup> UX023-CL303: Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte ein langanhaltender Effekt durch nachhaltige Verbesserung der biochemischen Werte wie z. B. des Serumphosphats gemessen werden.

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

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

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

Bei der **Zielpopulation** handelt es sich um *Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen*.

Die Kriterien für ein Ansprechen sind:

- **Primäres Therapieziel:** Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von  $\geq 2,5$  mg/dl (LLN)
- **Verbesserung von klinischen Symptomen:** Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne, osteoartikuläre Symptome, Heilen von (Pseudo-)Frakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen

Als Zeitraum werden laut Literatur **12 Monate** als ausreichend angesehen, um ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen zu bestimmen. Werden die Therapieziele der XLH innerhalb von 12 Monaten nicht erreicht, wird aufgrund der schweren Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution empfohlen, die Therapie abzubrechen. Zusätzlich zu teils schweren Operationen wie z. B. Umstellungsosteotomien oder Gelenkersatzoperationen erfolgt eine rein symptomatische Schmerztherapie.

Anhand der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 wird das unzureichende Ansprechen auf die Substitutionstherapie deutlich. 91,8 % der Studienpopulation wurden bereits mit oralem Phosphat für mindestens 1 Jahr therapiert. Dennoch weisen alle Studienteilnehmer Folgeerkrankungen der XLH auf. Hierzu zählen Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %).

Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels zeigt sich durch die verringerte Serumphosphat-Konzentration, die zu Studienbeginn mit durchschnittlich 1,9 mg/dl deutlich unter dem Normbereich (LLN:  $\geq 2,5$  mg/dl) lag.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Behandlung mit Burosumab ist somit bei **XLH-Patienten** vorgesehen, die trotz einer Phosphatsubstitution innerhalb **eines Jahres** ein **Fortschreiten der Erkrankung** aufweisen.

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

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist keine wirksame Behandlungsoption für Erwachsene mit XLH vorhanden, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Die einzig verfügbare Therapieoption, eine Substitutionstherapie bestehend aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, wird nur für Kinder empfohlen und aufgrund des unzureichenden Ansprechens und der schwerwiegenden Folgekomplikationen häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Anschließend werden die erwachsenen XLH-Patienten rein symptomatisch mit einer Schmerztherapie sowie teils schweren Operationen behandelt. Bedingt durch die verminderte Mobilität, die stark ausgeprägten Schmerzen sowie die häufig teils schweren Operationen sind die XLH-Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag konfrontiert.

Die *Orphan Drug Designation*, die Burosumab am 10. November 2014 durch die EMA erhalten hat, unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative zur Behandlung von XLH-Patienten und verdeutlicht die große Versorgungslücke im Anwendungsgebiet.

Mit **Burosumab** steht erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung, die **langanhaltend** eine **Normalisierung** des **Phosphathaushaltes** bei Erwachsenen XLH-Patienten erzielt<sup>2</sup>. Anders als bei der Substitutionstherapie werden dadurch nicht nur die Knochenremodellierung und Knochenqualität verbessert, sondern auch die Muskelkraft, die körperliche Aktivität und Mobilität gesteigert, ohne jedoch zu den schwerwiegenden Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution zu führen.

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

---

<sup>2</sup> UX023-CL303: Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte ein langanhaltender Effekt durch nachhaltige Verbesserung der biochemischen Werte wie z. B. des Serumphosphats gemessen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet                                |  | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung  |  |
| A   | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | 404 - 801                                      |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |  |  |

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

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

| Anwendungsgebiet                                |  | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung  |  |                          |                                 |
| A   | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | beträchtlich             | 404 - 801                       |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |  |  |                          |                                 |



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet                                |  | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|---|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung  |   |
| A   | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | 317.179,20 €                                |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |  |   |

*Geben Sie in Tabelle 1- 13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |  |  |  |
| A                      | Erwachsene mit XLH, die innerhalb <b>eines Jahres nicht</b> auf eine <b>Phosphatsubstitution</b> mit aktivem Vitamin D <b>ansprechen</b> | -  | -  | -  |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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.

## **1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

### **Qualifikation der Ärzte**

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 je Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Bei einer größeren Menge ist das Arzneimittel an verschiedenen Stellen zu injizieren.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Ektopische Mineralisation***

Eine ektopische Mineralisierung wurde bei Patienten, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktivem Vitamin D behandelt wurden, beobachtet. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden.

#### ***Hyperphosphatämie***

Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normwerts anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -senkung erforderlich sein. Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

### ***Serum-Parathormon***

Aufgrund eines möglichen Anstiegs des Serum-Parathormons, gilt es, dies in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

### ***Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit***

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Die Behandlung sollte dann unterbrochen und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln 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 mit kalzिमimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind an den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu melden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität**

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird Burosumab nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt ob Burosumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Spezifische Fertilitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen**

Burosumab kann einen geringen Einfluss (Schwindel) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **Überdosierung**

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. Bei 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 Einwegspritzen und Injektionsnadeln

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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