

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>)

Kyowa Kirin GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	9

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AK	Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
Hyp Mausmodell	Mausmodell der hypophosphatämischen Rachitis
IgG1	Immunglobulin G1
<i>PHEX</i>	<i>Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom</i>
PZN	Pharmazentralnummer
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i> )

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: 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>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13654878	EU 1/17/1262/001	10 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654855	EU 1/17/1262/002	20 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654861	EU 1/17/1262/003	30 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen Einschränkungen führt [1]. Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus der gleiche ist, unterscheiden sich die klinischen Manifestationen zwischen Kindern und Erwachsenen. Bei Kindern treten hauptsächlich Rachitis bedingte Skelettdeformationen auf, die zu schweren Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beinen (*Genua valga*) und Kleinwuchs führen und mit starken Ganganomalien und Knochenschmerzen verbunden sind [2]. Des Weiteren fördern Störungen in der Zahnentwicklung die Entstehung von Zahnabszessen und abnormen Zahnschmelzbildungen. Bei Erwachsenen dagegen ist das klinische Erscheinungsbild zusätzlich durch eine ausgeprägte Osteomalazie gekennzeichnet, die die Ausbildung von Frakturen und Pseudofrakturen begünstigt. Mineralisierende Enthesopathien an multiplen Gelenken, Spinalstenosen und eine früh einsetzende Arthrose führen zu einer starken Steifheit sowie Knochen- und Gelenkschmerzen [3]. Neben den skelettalen und rheumatischen Beschwerden treten zudem Muskelschmerzen, Fatigue und Hörverlust auf. Aufgrund dieses komplexen und schweren Krankheitsbildes sind die Lebensqualität sowie die aktive Teilnahme von XLH-Patienten am alltäglichen Leben stark beeinträchtigt [4].

Als Ursache der Erkrankung wurde eine Funktionsverlustmutation des *PHEX*-Gens (*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom*), das auf dem X-Chromosom (meist in der Region Xp 22.1 – Xp 22.2) lokalisiert ist, identifiziert. Dieser

Funktionsverlust führt zu einer vermehrten Expression des phosphaturischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23), der einen zentralen Regulator der Serumphosphat-Homöostase darstellt und die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren stimuliert. Darüber hinaus hemmt FGF23 die Vitamin D-Synthese (Calcitriol), wodurch die Aufnahme von Calcium und Phosphat in das Knochenskelett reduziert wird. Infolgedessen weist der Knochenstoffwechsel von Erwachsenen mit XLH eine lebenslange Dysfunktion auf.

Eine zielgerichtete Therapie, die Gabe von Burosumab, ist bislang nur für Kinder vorhanden. Für Erwachsene stehen bisher nur symptomatische Therapien zur Verfügung, die nach Abwägung der Risiken zum Teil eine Phosphatsubstitution mit gleichzeitiger Gabe von aktivem Vitamin D beinhalten und ansonsten aus orthopädischen Eingriffen und der Gabe von Schmerzmitteln bestehen. Dadurch wird jedoch nur ein kleiner Teil der vielfältigen Symptome wie z. B. Osteomalazie, Knochenschmerzen und Zahnabszesse gelindert. Das Ausmaß von Arthrose und Enthesopathien wird dagegen nicht beeinflusst [5]. Darüber hinaus führt die Substitutionstherapie häufig zu einer Erhöhung der FGF23-Konzentration, wodurch die renale Phosphatausscheidung zusätzlich stimuliert wird [6, 7]. Bei nahezu allen behandelten Erwachsenen mit XLH werden zudem unerwünschte Ereignisse und therapieassoziierte Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalziosen und ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus beobachtet, so dass die Therapie häufig im erwachsenen Alter abgebrochen werden muss [4, 8, 9].

Mit Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), der spezifisch den phosphaturischen Faktor FGF23 bindet, steht dagegen erstmalig auch für Erwachsene eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung eingreift. Die wissenschaftliche Grundlage hierfür beruht auf den vielversprechenden Ergebnissen eines hypophosphatämischen (Hyp) Mausmodells, welches eine partielle Deletion des *PHEX*-Gens trägt und die gleichen phänotypischen Merkmale wie Erwachsene mit XLH aufweist. In den Hyp-Maus-Studien stellte sich eine FGF23-bindende Therapie als wirksame Anwendung dar, die durch Bindung von FGF23 die Serumphosphat-Homöostase wiederherstellt und folglich für eine Verbesserung von skelettalen als auch allgemeinen physikalischen Endpunkten wie z. B. Muskelkraft und spontane Bewegung sorgt [10].

Im Blutkreislauf des Menschen bindet Burosumab FGF23, wodurch die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere normalisiert wird. Zudem wird 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 [11]. Im Gegensatz zur Substitutionstherapie, werden durch Burosumab physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, ohne zusätzlich die FGF23-Expression zu stimulieren. Dadurch wird einem weiteren Phosphatverlust entgegengewirkt und die häufig auftretenden Nebenwirkungen und therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution vermieden [11, 12].

Burosumab stellt somit die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapiemöglichkeit für Erwachsene mit XLH dar, die es ermöglicht, den hohen therapeutischen Bedarf in der



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erwachsenen Population zu decken. Durch Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase verbessert Burosumab multiple Auswirkungen der lebenslangen Dysfunktion des Knochenstoffwechsels. Hierzu zählen eine deutliche Abnahme der Osteomalazie, das Heilen von aktiven Frakturen und Pseudofrakturen und die Abnahme von Knochenschmerzen sowie Steifheit, wodurch eine verbesserte Mobilität und Teilnahme von Erwachsenen mit XLH am alltäglichen Leben erzielt wird [11].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	ja	30.09.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 2-3 entstammen der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida<sup>®</sup> (Stand: 09/2020 ) entnommen [13].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben der Tabelle 2-4 wurden der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida<sup>®</sup> (Stand: 12/2019) entnommen [14].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida<sup>®</sup> (Stand: 09/2020) entnommen [13].

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Carpenter TO (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatric Clinics*; 44(2):443-66.
2. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. (2019): FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet journal of rare diseases*; 14(1):58.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Skrinar A, Marshall A, Javier San Martin M, Dvorak-Ewell M (2015): X-Linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. *Hip*; 13(7.8):40.0.
4. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd A (2020): Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research*; 29(7):1883-93.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381-8.
6. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ (2010): Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 95(4):1846-50.
7. Saito H, Maeda A, Ohtomo S-i, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. (2005): Circulating FGF-23 is regulated by  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and phosphorus in vivo. *Journal of Biological Chemistry*; 280(4):2543-9.
8. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine connections*; 3(1):R13-R30.
9. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P (2020): Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*; 103S:154049.
10. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, et al. (2011): Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(4):803-10.
11. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2019): UX023-CL303: Clinical Study Report - Week 96: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
12. Ræder H, Shaw N, Netelenbos C, Bjerknes R (2008): A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *European journal of endocrinology*; 159(suppl\_1):S101-S5.
13. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): Stand: 09/2020 CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung [Zugriff: 06.10.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200930149106/anx\\_149106\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200930149106/anx_149106_de.pdf).
14. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2019 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.