

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen
(1 – 17 Jahre) mit X-chromosomaler
Hypophosphatämie (XLH)*

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

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
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	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus den identifizierten Quellen ...	19
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen	22
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von XLH innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	23
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).....	25
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-7: Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Phosphat) nach Alter.....	35
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	51
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	51
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	53
Tabelle 3-18: Pharmakovigilanz-Plan (EPAR 2018 [3])	61
Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken (EPAR 2018 [3]).....	62
Tabelle 3-20: Pharmakovigilanz-Plan (EPAR 2020 [2])	62
Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken (EPAR 2020 [2]).....	63
Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3]	63
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	68

Tabelle 3-24: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger
Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM 69

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten 13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
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
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>engl.: European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (<i>engl.: Fibroblast growth factor 23</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IU	Internationale Einheit (<i>engl.: International Unit</i>)
KG	Körpergewicht
NORD	<i>National Organization of Rare Disorders</i>
PASS	Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (<i>engl.: Post-authorisation safety studies</i>)
<i>PHEX</i>	<i>Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: Phosphate-regulating neutral</i>

Abkürzung	Bedeutung
	<i>endopeptidase)</i>
PTH	Parathormon
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>engl.: Risk Management Plan</i>)
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
USA oder US	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>engl.: The United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
WKA	Weichkapsel
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (<i>engl.: 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.“ [1]

Das Modul 3 A bezieht sich jedoch ausschließlich auf Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre).

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 einem Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung 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 [2, 3].

Die Kyowa Kirin GmbH nimmt die Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT zur Kenntnis. Die zVT 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Insgesamt fanden zwei Beratungsgespräche statt (08.11.2017 und 11.03.2020). Diese werden vom G-BA unter den Vorgangsnummern 2017-B-176 und 2020-B-003 geführt [2, 3]. Die zVT zur Behandlung der XLH bei Kindern ab einem Jahr und röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung 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 [2, 3].

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2017-B-176 und 2020-B-003, verweist der G-BA zur Herleitung der zVT auf die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. Die Leitlinie empfiehlt als medikamentöse Therapie für Kinder mit XLH eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von Calcitriol (alternativ Alfacalcidol) [4]. Die Vitamin-D-Substitution erfolgt in erster Linie zur Vermeidung eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus. Der G-BA geht davon aus, dass in einer Vergleichsgruppe auch eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 17 Jahren mit XLH vorgenommen wird.

Auch wenn der G-BA die Substitution mit aktivem Vitamin D nicht explizit als Bestandteil der zVT benannt hat, so stellt diese im Versorgungskontext eine relevante und komplementäre Therapieoption dar, die regelmäßig empfohlen wird und zur Vermeidung von schweren Folgeerkrankungen unerlässlich ist [4]. Da eine Phosphatsubstitution auch im Versorgungsalltag nicht alleine Anwendung findet, wird daher im vorliegenden Dossier eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D als Bestandteil der zVT angesehen.

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 05/2021 entnommen [1].

Alle Angaben zur zVT wurden den Niederschriften der Beratungsgespräche vom 08.11.2017 und 11.03.2020 (Vorgangsnummern 2017-B-176 und 2020-B-003) entnommen [2, 3].

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. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-003 Burosumab zur Behandlung der X-chromosmalen Hypophosphatämie.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176 Wirkstoff zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie.
4. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.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 entsteht. 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 Patienten mit XLH ab ihrer Kindheit unter Schmerzen und funktionellen Einschränkungen. 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 [2, 4-7].

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 im Kindesalter erworbenen Achsen- und Beinefehlstellungen werden nach Abschluss des Skelettwachstums irreversibel und verursachen im Erwachsenenalter zusätzlich starke Gelenk- und Knochenschmerzen [8, 9].

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 [10, 11].

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 [11].

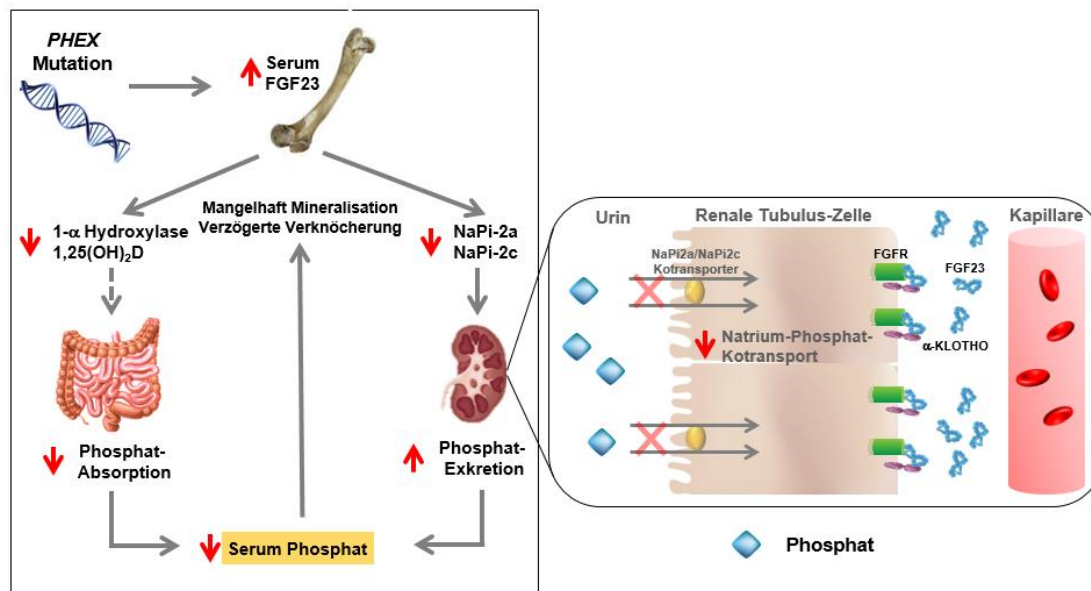


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten (*PHEX*: Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom, FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, NaPi-2a/2c: Natrium-Phosphat-Kotransportersystem, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor [12, 13])

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) 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 [2, 14, 15].

Charakterisierung der Zielpopulation für XLH

Gemäß der Fachinformation von Burosumab (Crysvita®) lautet das Anwendungsgebiet:

„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.“ [16]

Die Zielpopulation, welche in Modul 3 A diskutiert wird, umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit einer erblichen bzw. X-chromosomalen Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. 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 bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen werden. Der für die ernährungsbedingte Rachitissymptomatik validierte *Rickets Severity Score* (RSS) wird dabei für die Einteilung herangezogen und korreliert mit den biochemischen, klinischen und funktionellen Beeinträchtigungen bei Kindern mit XLH [17-19].

Dies ist allerdings nur ein Aspekt aus einer Reihe von Defekten, die durch die XLH verursacht werden. Beispielsweise kann es Krankheitsverläufe geben, die trotz des geringen RSS erhebliche dentale Probleme ausbilden (Zahnentwicklungsstörungen, Zahnwurzelabszesse, Hohlräume, abnormale Zahnschmelzbildung und Deformitäten des Kiefers). Das Behandlungsparadigma sollte auf der FGF23-Expression und somit primär der Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration liegen. Eine möglichst frühe Behandlung der XLH-Patienten, das heißt bereits mit dem ersten Lebensjahr, eröffnet einen wesentlich positiv veränderten Therapieerfolg vor allem zur Vermeidung der Rachitissymptomatik, sowie der dentalen Probleme [8, 20-22].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapieoptionen und Komplikationen bei der XLH

Bis zur Zulassung von Burosumab gab es keine Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie behandelte. Aufgrund fehlender Therapiealternativen versuchte man daher, den chronischen Phosphatverlust durch

eine Phosphatsubstitution zu beheben, obwohl FGF23 durch die Substitutionstherapie weiter erhöht wird. 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. Dabei ist anzumerken, dass für Kinder bis zu einem Körpergewicht von 12,24 kg (bis zu einem Alter von zwei Jahren, siehe Abschnitt 3.3) keine geeignete Applikationsform und Dosierung von Phosphat zur Verfügung steht [8, 23]. Um die mögliche Nebenwirkung der Phosphatsubstitution, einen sekundären Hyperparathyreoidismus, der durch das intermittierende höhere Phosphat und der kompensatorischen Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon bedingt ist, zu vermeiden, empfiehlt die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution [15]. Die Behandlung mit Phosphat und Calcitriol/Alfacalcidol kann sehr aufwendig 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 [24]. 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 [15, 25, 26].

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 [27-29]. Außerdem sind die Kinder durch Ihre offensichtlichen Fehlbildungen und Gangauffälligkeiten immer wieder einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag ausgesetzt. Insbesondere die Ganganomalien sind erheblich und führen zu einer starken Beeinträchtigung der XLH-Patienten [30]. Charakteristisch bei der XLH ist hierbei der „watschelnde“, breitbeinige Gang, der mit einer deutlich reduzierten Gehgeschwindigkeit einhergeht. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen. Neben den durch die Skelettanomalien bedingten Schmerzen

beim Gehen, berichten die XLH-Patienten auch von der Angst beim Gehen zu stürzen, wodurch die Teilnahme an sozialen und alltäglichen Aktivitäten weiter eingeschränkt wird [31].

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 %), Steifheit (86 %), Kleinwuchs (86 %), Zahnausfall (83 %), Knochenschmerzen (74 %) und Arthrose (54 %). Insgesamt 64 % der befragten Teilnehmer gaben an, dass sie zur Schmerzbehandlung nicht verschreibungspflichtige 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 [32-35].

Therapeutischer Wert von Burosumab zur Behandlung der XLH

Burosumab (Crysvita[®]) ist zugelassen zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab einem Jahr mit 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).

Aufgrund der raschen Wiederherstellung der Mineral- und Vitamin-Dysregulation und der damit verbundenen Normalisierung des Knochenstoffwechsels kommt es unter der Burosumab-Therapie zu einer „Heilung“ der Rachitis und zur Rückbildung skelettaler Veränderungen, die zu einer Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen führen. Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung führt zu einem deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich zudem auch auf die Zusammensetzung der Körpermasse aus, fördert die Bildung von Muskelmasse und steigert die Mobilität der XLH-Patienten [21]. Die häufig bei einer Phosphatsubstitution beobachteten schweren Folgeerkrankungen, wie z. B. ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, treten bei der Behandlung mit Burosumab nicht auf. Der Wechsel von der Phosphatsubstitution auf die Burosumab-Therapie führt sogar nachweislich zu einer Abnahme der renalen Calcium-Ausscheidung und hat dadurch das Potenzial, langfristig die Entstehung von Nephrokalzinosen

zu verhindern [36]. Eine Behandlung mit Burosumab sollte aufgrund dieser vielfältigen Vorteile so früh wie möglich initiiert werden.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Angaben aus der Literatur

Vorüberlegungen zu Angaben aus der Literatur

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine aussagekräftige, zusammenfassende und aktuelle Literaturangabe zur Epidemiologie der XLH. Daher wurde für die Bewertung der Prävalenz- und Inzidenzrate eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE über PubMed durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Suche auf den Onlineportalen von orpha.net, der *National Organization for Rare Disorders (NORD)*, der Homepage der EMA und über die Internetseite Google.

Die identifizierten Publikationen wurden im ersten Schritt anhand des Titels und des Abstracts nach Prävalenz- und Inzidenzraten ohne Einschränkung für Deutschland und Europa durchsucht. Anschließend wurden die als geeignet eingestuften Publikationen genauer auf ihre Aussagekraft zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz geprüft.

Es ist zu berücksichtigen, dass nur Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung der Zielpopulation angehören. Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, gehören nicht der hier betrachteten Zielpopulation von Modul 3A an.

Ergebnisse der eingeschlossenen Literaturangaben

Carpenter [37] aktualisiert das Wissen praktizierender Kinderärzte über die hypophosphatämischen Störungen, die bei Kindern auftreten können, und hebt dabei die XLH hervor. Details der klinischen Manifestationen, das breite Spektrum der Schwere der Erkrankung und Komplikationen der Erkrankung werden überprüft. Zudem werden neuere

Forschungen sowie neue genetische Befunde und Hypothesen zur Pathophysiologie diskutiert. Die Inzidenz wird hier anhand von Literaturangaben auf 1:10.000 bis 1:100.000 geschätzt. Die häufigste zitierte Inzidenz sei demnach 1:20.000, die der Prävalenz gleichzusetzen ist. Daraus ergibt sich eine Prävalenzrate von **1:10.000 bis 1:100.000 Einwohnern**. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Carpenter für die Publikation keine epidemiologischen Daten erhoben, sondern lediglich in nicht systematischer Weise Angaben aus der Literatur zusammengestellt hat.

Beck-Nielsen et al. [38] 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.

Endo et al. [39] 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 nach Berechnungen der Autoren einer Prävalenzrate von **1 Erkrankungsfall auf 20.000 japanischen Einwohnern**. Die Prävalenzangabe von *Endo et al.* ist jedoch durch den *Reporting Bias* verzerrt, da Krankenhäuser, welche keine Rückmeldung gegeben haben, entweder keinen Fall zu berichten hatten oder XLH-Patienten hatten, dies aber nicht mitteilten. Zudem wurden vorrangig große Krankenhäuser für die Teilnahme an der Befragung ausgewählt, die aufgrund ihrer Ausstattung und Expertise möglicherweise überproportional häufig Patienten mit seltenen Erkrankungen behandeln. Somit ist davon auszugehen, dass die Studie ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist.

Rafaelsen et al. [40] 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**.

Hawley et al. [41] evaluierte anhand einer retrospektiven Kohortenstudie über den Zeitraum von 1995 – 2016 die Prävalenz von XLH bei Kindern und Erwachsenen im Vereinigten Königreich. Hierzu wurden die Daten der primären Gesundheitsversorgung ausgewertet. Von 522 identifizierten Fällen wurden 122 (23,4 %) als potenzielle Fälle von XLH gewertet und in

die Hauptanalyse mit einbezogen. Diese wurden anhand von verschiedenen Kriterien, als „sehr wahrscheinlich“ (n = 27), „wahrscheinlich“ (n = 37) oder „möglich“ (n = 58) eingestuft. Mögliche Fälle erfüllten mindestens ein Hauptkriterium, sehr wahrscheinliche Fälle erfüllten drei Hauptkriterien, während wahrscheinliche Fälle weniger Hauptkriterien aufwiesen, die zusätzlich mit unerwarteten Kriterien kombiniert werden konnten. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von **17 Fällen je 1 Million Kinder (< 16 Jahre)**. Beschränkt man die Prävalenz auf die nur „sehr wahrscheinlichen“ und „wahrscheinlichen Fälle“ ergibt dies **14,6 Fälle je 1 Million Kinder (< 16 Jahre)**.

Die recherchierten Prävalenzraten aus der Literatur werden in der folgenden Tabelle 3-1 zusammenfassend dargestellt und zur Vergleichbarkeit auf je 100.000 Einwohner normiert.

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate XLH	Altersgruppen
USA	Carpenter [37]	1 – 10 auf 100.000 Einwohner	alle
Dänemark	Beck-Nielsen et al. [38]	4,8 auf 100.000 Kinder	0 bis 15 Jahren
Japan	Endo et al. [39]	5,0 auf 100.000 Einwohner	alle
Norwegen	Rafaelsen et al. [40]	1,7 auf 100.000 Kinder	0 bis 18 Jahren
Vereinigtes Königreich	Hawley et al. [41]	1,46 – 1,7 auf 100.000 Kinder	0 bis 15 Jahren

Bei *Carpenter et al.* handelt es sich nicht um eine epidemiologische Studie, sondern um eine Zusammenfassung der Manifestationen, der Komplikationen und der Pathophysiologie der XLH. In der Publikation bezieht sich *Carpenter et al.* lediglich auf Angaben zur Prävalenz aus der Literatur und gibt eine Spanne von **1 – 10 Fällen je 100.000 Einwohner** an. Die Datengrundlage für diese Angabe ist jedoch nicht bekannt. Aufgrund dessen wird die Publikation für die Herleitung der Prävalenz von Kindern mit XLH nicht berücksichtigt.

Die epidemiologische Studie von *Endo et al.*, die eine Prävalenz von **5 Fällen je 100.000** Japanern angibt, weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da Krankenhäuser, welche keine Rückmeldung gegeben haben, entweder keinen Fall zu berichten hatten oder XLH-Patienten hatten, dies aber nicht mitteilten. Diese Verzerrung wird zusätzlich anhand der Selektion durch die Auswahl der Krankenhäuser verstärkt, da bevorzugt große Krankenhäuser für die Befragung berücksichtigt wurden, in denen seltene Erkrankungen möglicherweise überproportional häufig behandelt werden. Aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten wird die epidemiologische Studie nicht zur Bestimmung der Prävalenz bei Kindern mit XLH herangezogen.

Bei *Rafaelsen et al.* wurde die Diagnose XLH hingegen anhand von Mutationsanalysen bestätigt, wodurch eine hohe Aussagesicherheit gewährleistet ist. Für die Auswertung wurden im Vergleich zur Studie von *Endo et al.* alle Kinderkrankenhäuser in Norwegen mit einbezogen.

Die Kohorte setzte sich aus Kindern zusammen, die bis zum 31. Dezember 2009 nicht älter als 18 Jahre waren und bereits aufgrund einer erblichen Hypophosphatämie in einem Krankenhaus behandelt wurden. Die dadurch identifizierten Fälle wurden zusätzlich mit dem Patientenregister verglichen, in dem Kinder mit einer erblichen Hypophosphatämie unter dem ICD-10-Code E83.3 aufgeführt sind. Es wurde eine Prävalenz von **1,7 Fälle je 100.000 Kinder** bestimmt.

Die epidemiologische Studie von *Beck-Nielsen et al.* umfasst Kinder bis 15 Jahre [38]. Ältere Kinder werden dagegen nicht berücksichtigt. Die Studie ist regional angelegt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten während der Auswertungsjahre in das Gebiet ein- und aus dem Gebiet abgewandert sind. Um eine hohe Aussagesicherheit zu gewährleisten, wurden sowohl biochemische als auch radiologische Befunde herangezogen. Es wurde eine Prävalenzrate von **4,8 Fälle je 100.000 Kinder** ermittelt.

Die epidemiologische Studie von *Hawley et al.* umfasst ebenfalls Kinder bis 15 Jahre. Als Grundlage dienen Daten aus der primären Gesundheitsversorgung. Um eine hohe Aussagesicherheit zu gewährleisten, wurde zur Identifikation von Kindern mit XLH eine Kombination aus Read-Codes mit entsprechenden Laborparametern verwendet. Die Diagnose konnte sowohl durch Klinikärzte, Krankenschwestern oder Verwaltungspersonal mit geringer oder keiner Ausbildung in dem Fachgebiet Seltene Krankheiten erhoben werden. Die ermittelte Prävalenz beträgt **1,46 – 1,7 Fälle je 100.000 Kinder (< 16 Jahre)**.

Angaben zur Prävalenz in öffentlichen Quellen

Neben der orientierenden Literaturrecherche wurde auch nach weiteren öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken händisch gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie geben könnten.

Orpha.net

Das Onlineportal orpha.net (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 [42]. Zum einen wird eine Prävalenzrate von **1 Erkrankung auf 20.000 EU-Einwohner** genannt, zum anderen wird eine Prävalenzrate von **1 – 9 Fälle je 1.000.000 EU-Einwohner** aufgeführt. Für beide Angaben liegen keine Quellen vor, sodass diese Werte für die Herleitung der Prävalenz von XLH als nicht geeignet betrachtet werden.

National Organization for Rare disorders (NORD)

Ähnliche Angaben sind auch auf dem Onlineportal des *NORD* zu finden [43]. Hier wird ebenfalls eine Prävalenz von **1:20.000** angegeben, ohne jedoch die Quelle anzugeben. Da die Datengrundlage nicht bekannt ist, wird diese Angabe nicht zur Bestimmung der Prävalenz der XLH bei Kindern herangezogen.

EMA-Homepage

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* [44]. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Prävalenz zwischen **0,002 und 0,04 Fälle je 10.000 Bürger in der Europäischen Union (EU)** angegeben. Dies entspricht einer Gesamtanzahl von **100 – 2000 Betroffenen** in der EU und liegt dadurch unterhalb der Grenze von 5 Fällen je 10.000 EU-Bürgern, die für die Vergabe eines *Orphan-Drug*-Status der EMA festgelegt ist. Da unklar ist auf welchen Quellen diese Angaben beruhen, wird die in der *Orphan Drug Designation* genannte Anzahl von Betroffenen ebenfalls nicht für die Bestimmung der Prävalenz bei Kindern berücksichtigt.

Monitor Versorgungsforschung

Die Versorgungsstudie *Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland* basiert auf einem anonymisierten, alters- und geschlechtsadjustierten GKV-Routinedatensatz [45]. Ziel dieser Querschnittanalyse war es, die administrative Prävalenzentwicklung der XLH darzustellen. Da bis zum heutigen Tag kein ICD-10-Code zur Kodierung der XLH existiert, wurden in die Analyse Patienten mit den ICD-10-Codes E83.3 (Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase) und E83.30 (Familiäre hypophosphatämische Rachitis) sowie weiteren Codes eingeschlossen, die u. a. Folgen der Rachitis, erworbene Deformität des Brustkorbes und der Rippen, Kleinwuchs sowie Skoliose umfassen. Für das Jahr 2015 konnten anhand dieses Vorgehens in der Stichprobe insgesamt **13 Kinder** identifiziert werden, die den oben aufgeführten Kriterien entsprachen. Aufgrund der Berücksichtigung von verschiedenen ICD-10-Codes, die nicht ausschließlich für die XLH, sondern auch für andere Grunderkrankungen kodieren, sind die Angaben jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet. Auffällig ist zudem, dass die Patienten mit einer E83.30 Erstdiagnose im Durchschnitt 52 Jahre alt waren und der Anteil an Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen unerwartet niedrig war. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein hohes Potenzial an Fehlkodierungen vorliegt und Kinder mit XLH häufig anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Da in den in Deutschland verfügbaren Routinedaten keine klinische Daten wie z. B. das Serumphosphat oder der *PHEX*-Mutationsstatus enthalten sind, hängt die Aussagekraft von Routinedaten ausschließlich von der Spezifität und Differenzierbarkeit des zugrunde liegenden Kodierungssystems sowie von der Qualität der Kodierung im klinischen Alltag ab. Das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes, wie im Falle der XLH, erschwert daher grundsätzlich die Identifikation dieser Patienten. Hinzu kommt, dass keine einschlägigen Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der XLH existieren. Zudem weisen die XLH-Patienten ein breites Spektrum an Symptomen und Folgeerkrankungen auf, wodurch eine hohe Rate an Fehldiagnosen weiter begünstigt wird. Aufgrund dieser Limitationen lassen sich basierend auf dem Kodierungssystem für Deutschland für seltene Erkrankungen oftmals keine validen Angaben zur Prävalenz der Erkrankung machen. Dies verdeutlicht die nach wie vor bestehende Kodierungsproblematik und zeigt die Dringlichkeit auf, spezifischere Verfahren zu etablieren,

um die Epidemiologie von seltenen Erkrankungen detaillierter untersuchen zu können. Aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten wird die Kassendatenanalyse nicht zur Bestimmung der Prävalenz bei Kindern mit XLH herangezogen.

Zusammenfassung Prävalenz

Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur Prävalenz der XLH bei Kindern ist aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung stark limitiert. Es konnten lediglich drei Publikationen identifiziert werden, die valide Rückschlüsse auf die Prävalenz von XLH bei Kindern ermöglichen. Hierbei handelt es sich um die epidemiologischen Studien von *Rafaelsen et al.*, *Hawley et al.* und *Beck-Nielsen et al.* [38, 40, 41]. Neben dem ICD-10-Code wurden in diesen epidemiologischen Studien weitere Aspekte wie der *PHEX*-Mutationsstatus, biochemische Parameter und Ergebnisse von radiographischen Untersuchungen berücksichtigt, wodurch die Aussagesicherheit erhöht wird. Die zusätzlich identifizierten Quellen in der Literatur und die Angaben in öffentlichen Quellen weisen dagegen methodische Mängel oder unvollständige Angaben auf, sodass diese Aussagen grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet sind und für die Bestimmung der Prävalenz der XLH nicht berücksichtigt werden. Basierend auf der vorhandenen Evidenz ergibt sich somit eine Prävalenzrate von **1,46 – 4,8 Fälle je 100.000 Kinder**.

Angaben zur Inzidenz

Informationen über die Inzidenz zur XLH sind sehr stark begrenzt. Beck-Nielsen et al. [38] 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 – 11 Monaten an.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Inzidenzrate XLH	Altersgruppen
Dänemark	Beck-Nielsen et al. [38]	3,9 auf 100.000 Kinder	0 bis 11 Monaten

Da zur Inzidenz bei der XLH nur eine Publikation vorhanden ist, die sich ausschließlich auf Dänemark bezieht, sind die Angaben mit einer hohen Unsicherheit belastet. Sowohl eine Unterschätzung als auch Überschätzung kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des chronischen Charakters der XLH-Erkrankung, hat die Inzidenz jedoch eine untergeordnete Bedeutung und ist von wenig Relevanz bei der Bestimmung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 die Angabe von Quellen.

Änderung der Prävalenz/Inzidenz bei Kindern mit XLH

Anhand der wenigen verfügbaren Quellen lassen sich keine validen Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der XLH in den nächsten fünf Jahren machen. Da die XLH eine

genetisch bedingte Erkrankung ist und keine Einflussfaktoren bekannt sind, die die Entstehung der XLH begünstigen, wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz und die Inzidenz über einen längeren Zeitraum konstant bleiben. Somit sind keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von XLH innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026
Prävalenz	1,46 – 4,8 auf 100.000	1,46 – 4,8 auf 100.000	1,46 – 4,8 auf 100.000	1,46 – 4,8 auf 100.000	1,46 – 4,8 auf 100.000

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Burosumab (Crysvita®)	188 – 619 ^a	166 – 546 ^a
		200 – 546 ^b
<p>a: Aktualisierung der Berechnung der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation. Da die Formulierung des Anwendungsgebiets für Kinder mit XLH im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) sprachlich angepasst wurde (siehe Modul 2), wurde die Größe der Zielpopulation im vorliegenden Modul 3A für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro entsprechend aktualisiert.</p> <p>b: Im Beschluss des 1. und 2. AMNOG-Verfahrens (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349 und 2019-10-01-D-492) hat der G-BA als Größe der Zielpopulation eine Spanne von 200 – 500 Kindern mit XLH festgelegt [46, 47]. Aufgrund der sprachlichen Anpassung des Anwendungsgebiets hat sich die Anzahl der XLH-Patienten seitdem geringfügig vergrößert. Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wird daher die Anzahl an Kindern mit XLH in der GKV auf 200 – 546 geschätzt.</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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

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 [48]. Überträgt man die identifizierte Spanne (1,46 – 4,8 Fälle je 100.000 Kinder) aus der Literatur auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 1 – 17 Jahre (12.903.032 Kinder [48]), so erhält man **188 – 619 Patienten (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren)** mit XLH für Deutschland (Stand: 2019) [49].

Der Wortlaut der Fachinformation lautet:

„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.“ [16]

Da die GKV-Zielpopulation für das Anwendungsgebiet A nur Kinder von 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“ (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf) verwendet, da sie keine Aufteilung nach unterschiedlichen Altersgruppen zulässt. Stattdessen wird für die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV die Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996 – 2019 (Stand: 29.01.2021) Datenzusammenstellungen und Auswertungen - www.bundesamtsozialesicherung.de“ im Alter von 1 bis unter 18 Jahre herangezogen (11.365.014 Kinder in der GKV) [50]. Hierbei werden die Versichertentage in der GKV zur Berechnung der Versicherten herangezogen (Bsp.: Männer Alter 1 = 132.721.416 Versichertentage/365 Tage). Überträgt man die identifizierte Spanne aus der Literatur (1,46 – 4,8 Fälle je 100.000 Kinder) auf die GKV-Population im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren, so ergibt sich eine **Spanne von 166 – 546 GKV-Patienten (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren) mit XLH** für Deutschland [49].

Im Beschluss des 1. und 2. AMNOG-Verfahrens (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349 und 2019-10-01-D-492) hat der G-BA als Größe der Zielpopulation eine Spanne von 200 – 500 Kindern mit XLH festgelegt [46, 47]. Aufgrund der sprachlichen Anpassung des Anwendungsgebiets hat sich diese Spanne geringfügig erhöht. Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wird daher die Anzahl an Kindern mit XLH in der GKV auf **200 – 546** geschätzt.

Es ist nicht auszuschließen, dass die angegebene Spanne über- oder unterschätzt ist, da die Datenbanken, die als Grundlage der epidemiologischen Studien dienen zum Teil nicht

vollständig sein können, eventuell Erfassungsfehler enthalten oder sich auf Zeiträume in der Vergangenheit beziehen können.

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 mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	beträchtlich	200 – 546 ^a

a: Im Beschluss des 1. und 2. AMNOG-Verfahrens (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-492) hat der G-BA für die Zielpopulation eine Spanne von 200 – 500 Kindern mit XLH festgelegt [46, 47]. Da die Formulierung des Anwendungsgebiets für Kinder mit XLH im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) sprachlich angepasst wurde (siehe Modul 2), wurde die Größe der Zielpopulation im vorliegenden Modul 3A für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro entsprechend aktualisiert.

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. Die verwendeten Quellen sind ebenfalls in Abschnitt 3.2.4 aufgeführt. Eine weitere Aufteilung der Patientenpopulation erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmotifikatoren für Patienten mit XLH ergaben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für XLH-Patienten ab einem Jahr und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung,

Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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, der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) sowie der Therapieempfehlung von *Haffner et al.*

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zum Anwendungsgebiet XLH wurde eine orientierende bibliografische Literaturrecherche am 02.11.2021 in der Datenbank MEDLINE in PubMed mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

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

Ergänzend fand ebenfalls eine erweiterte Suche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen, auf der Internetseite *Google* sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, statt (*orpha.net*, *National Organization of Rare Disorders (NORD)* und *COMP* der EMA).

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 3.2.6 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. 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. 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.
3. Wick CC, Semaan MT, Zheng QY, Megerian CA (2014): A genetic murine model of endolymphatic hydrops: the Phex mouse. *Current otorhinolaryngology reports*; 2(3):144-51.
4. Pschyrembel W, Dornblüth O (2012): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. In: Grossmann DrnA. Walter de Gruyter; S. 933, 1629.
5. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S (2019): Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med*; 15(1):8.
6. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
7. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. (2014): Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*; 93(7 Suppl):7S-19S.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf.
9. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K, et al. (2021): Musculoskeletal features in adults with X-linked hypophosphatemia: An analysis of clinical trial and survey data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*;
10. Jan de Beur SM, Levine MA (2002): Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 87(6):2467-73.
11. Ruppe M (2012): X-Linked Hypophosphatemia. *Gene reviews*:1-18.
12. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
13. Martin A, David V, Quarles LD (2012): Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological reviews*; 92(1):131-55.
14. 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.
15. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 15.12.2021]. URL:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
16. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. 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.
 18. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RSS Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).
 19. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. (2019): Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic rickets severity score. *Bone*; 122:76-81.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/359/#stellungennahmen>.
 21. Brener A, Lebenthal Y, Cleper R, Kapusta L, Zeitlin L (2021): Body composition and cardiometabolic health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) under burosumab therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*; 12:20420188211001150.
 22. Makitie O, Doria A, Kooh S, Cole W, Daneman A, Sochett E (2003): Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88(8):3591-7.
 23. Hormosan Pharma GmbH (2005): Reducto®-spezial; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. (2011): Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*; 365(5):410-21.
 25. 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.
 26. 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):R13-30.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. (2021): Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphatemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD open*; 7(3):e001714.
 30. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C, et al. (2021): Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia. *Frontiers in Endocrinology*:1170.

31. Hughes M, Macica C, Meriano C, Doyle M (2020): Giving credence to the experience of X-linked hypophosphatemia in adulthood: An interprofessional mixed-methods study. *Journal of patient-centered research and reviews*; 7(2):176.
32. 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.
33. 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.
34. Kyowa Kirin (2017): Global Value Dossier: Evidence to support use of Burosumab to treat X-linked hypophosphatemia (XLH).
35. 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.
36. Harada D, Ueyama K, Oriyama K, Ishiura Y, Kashiwagi H, Yamada H, et al. (2021): Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; 34(6):791-8.
37. Carpenter T (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatric Endocrinology*; 44(2):443-66.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. (2020): Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 105(3):1-8.
42. Orpha net (2012): Hypophosphatämie, X-chromosomale. [Zugriff: 22.12.2021]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936.
43. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2016): Familial Hypophosphatemia. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypophosphatemia/>.
44. 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 hypophosphatemia. [Zugriff: 16.11.2021]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.

45. Doess M, Maessen D, May M, Feig C, Neukirch B (2021): Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung*; 01/21:51-5.
46. 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. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3515/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_BAnz.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie). [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_BAnz.pdf.
48. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (Stand: 19.03.2020): 12111-0004: Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12111-0004&levelindex=1&levelid=1584625436580>.
49. Kyowa Kirin GmbH (2022): Prävalenzberechnung der XLH Patienten im Alter von 1-17 Jahren.
50. Bundesamt für soziale Sicherung (BAS) (Stand: 29.01.2021): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung hat der G-BA eine Phosphatsubstitution festgelegt [1].

Gemäß G-BA sind im Anwendungsgebiet von Crysvida[®] zur Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung Natriumglycerophosphat, Natriumphosphat und Reducto[®]-spezial zur Phosphatsubstitution zugelassen. Gleichwohl stellte der G-BA fest, dass sich aus der alleinigen Zulassung nicht zwangsläufig eine Eignung für die relevante Patientenpopulation ableiten lasse. Wie die Kyowa Kirin GmbH bereits im Beratungsgespräch vom 08.11.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-176) ausgeführt hat, finden Natriumphosphat Braun und Natriumglycerophosphat-Ampullen Fresenius keine Anwendung in der Klinik, da es sich hierbei in beiden Fällen um eine für die Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren ungeeignete Konzentration handelt. Des Weiteren ist die Darreichungsform von einer Infusionslösung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahre ungeeignet, da diese mindestens 1x täglich eine Infusion erhalten müssten. Folglich stellen die genannten Arzneimittel keine Möglichkeiten zur Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung dar. Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten ausschließlich Kosten einer Substitutionstherapie mit oralem Phosphat aufgeführt.

Im Rahmen der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-176, verweist der G-BA zur Herleitung der zVT auf die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. Die Leitlinie empfiehlt als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) [1, 2]. Die Vitamin-D-Substitution erfolgt in erster Linie zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Aufgrund dessen geht der G-BA davon aus, dass neben der Phosphatsubstitution auch eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH vorgenommen wird.

Auch wenn der G-BA eine Substitution mit aktivem Vitamin D nicht als Teil der zVT benannt hat, so stellt diese im Versorgungskontext eine komplementäre Therapieoption dar, die regelmäßig empfohlen wird [2]. Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten neben den Kosten der Substitutionstherapie mit oralem Phosphat auch die Kosten einer Substitutionstherapie mit aktivem Vitamin D dargestellt.

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 3.2). 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®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	Kontinuierlich: Einmal alle 2 Wochen	26,1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>		
		Keine Behandlung möglich		
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>		
		Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf 1 bis 4 Einzelgaben	365 – 1.460	1 Tag
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>		
		Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf 5 Einzelgaben	1.825	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	Kontinuierlich: Täglich	365	1 Tag
<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>XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Burosumab (Crysvita®) wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung angewendet [3]. Bei der Indikation XLH handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-6 basieren auf der Fachinformation von Crysvita® [3].

Demnach wird Burosumab kontinuierlich einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Burosumab angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Burosumab um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich 26,1 Behandlungszyklen à zwei Wochen (= 365 Tage / 14 Tage), wobei Burosumab an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 26,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-6 basieren auf der Fachinformation von Reducto[®]-spezial und der S1-Leitlinie der DGKED zur Behandlung der Hypophosphatämie [2, 4]. Gemäß den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Phosphat mehrmals täglich nach den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Mangels Angabe einer konkreten Anzahl an Einzelgaben Phosphat pro Tag in der Fachinformation, wird der Empfehlung der S1-Leitlinie der DGKED zur Behandlung der Hypophosphatämie gefolgt. Die Leitlinie empfiehlt die Gabe von oralem Phosphat gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Reducto[®]-spezial angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Phosphat um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Phosphat.

In Tabelle 3-7 ist der Behandlungsmodus der zVT (Phosphat) nach Alter dargestellt. Aus den Dosierungsangaben in der Fachinformation zu Reducto[®]-spezial folgt, dass eine Behandlung von Kindern mit einem Alter von unter 2 Jahren mit Phosphat nicht möglich ist [4]. Die gemäß Fachinformation maximal erlaubte Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht Phosphat wäre bereits bei der Gabe von einer nicht-teilbaren Tablette Reducto[®]-spezial à 612,2 mg überschritten.

Erst ab einem Körpergewicht von 12,24 kg (= 612,2 mg / 50 mg/kg) ist die Behandlung mit Reducto[®]-spezial möglich. Basierend auf den Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus dem Mikrozensus 2017 wird ein Körpergewicht von 12,24 kg durchschnittlich erst ab einem Alter von 2 Jahren erreicht [5].

Wie Tabelle 3-7 zu entnehmen ist, müssen Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren von den Leitlinienempfehlungen abweichend behandelt werden, da die Tagesdosis an oralem Phosphat maximal auf 1 bis 4 Einzelgaben aufgeteilt werden kann. Folglich ergeben sich für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren 365 (= 1 Einzelgabe × 365 Behandlungstage) bis 1.460 Einzelgaben (= 4 Einzelgaben × 365 Behandlungstage) pro Jahr.

Tabelle 3-7: Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Phosphat) nach Alter

Alter	Durchschnittliches KG gemäß Mikrozensus ^a	Maximal verträgliche Tagesdosis Phosphat gemäß Fachinformation (max. 50 mg/kg KG)	Theoretische Anzahl an Tabletten Phosphat à 612,2 mg, mit der sich die maximal verträgliche Tagesdosis Phosphat erreichen ließe	Tatsächliche Anzahl an nicht-teilbaren Tabletten bzw. Einzelgaben Phosphat à 612,2 mg, die unter Berücksichtigung der maximal verträglichen Tagesdosis verabreicht werden können
1 bis unter 2 Jahre	11,6 kg	11,6 kg × 50 mg/kg = 580 mg	580 mg / 612,2 mg = 0,95 Tabletten	Abrunden [0,95] = 0 Tabletten
2 bis unter 3 Jahre	14,1 kg	705 mg	1,15 Tabletten	1 Tabletten
3 bis unter 4 Jahre	16,2 kg	810 mg	1,32 Tabletten	1 Tabletten
4 bis unter 5 Jahre	18,5 kg	925 mg	1,51 Tabletten	1 Tabletten
5 bis unter 6 Jahre	20,8 kg	1.040 mg	1,70 Tabletten	1 Tabletten
6 bis unter 7 Jahre	23,6 kg	1.180 mg	1,93 Tabletten	1 Tabletten
7 bis unter 8 Jahre	26,6 kg	1.330 mg	2,17 Tabletten	2 Tabletten
8 bis unter 9 Jahre	30 kg	1.500 mg	2,45 Tabletten	2 Tabletten
9 bis unter 10 Jahre	33,8 kg	1.690 mg	2,76 Tabletten	2 Tabletten
10 bis unter 11 Jahre	37,6 kg	1.880 mg	3,07 Tabletten	3 Tabletten
11 bis unter 12 Jahre	42,1 kg	2.105 mg	3,44 Tabletten	3 Tabletten
12 bis unter 13 Jahre	47,1 kg	2.355 mg	3,85 Tabletten	3 Tabletten
13 bis unter 14 Jahre	52,4 kg	2.620 mg	4,28 Tabletten	4 Tabletten
14 bis unter 15 Jahre	57,3 kg	2.865 mg	4,68 Tabletten	4 Tabletten
15 bis unter 16 Jahre	61,5 kg	3.075 mg	5,02 Tabletten	5 Tabletten
16 bis unter 17 Jahre	65,2 kg	3.260 mg	5,33 Tabletten	5 Tabletten
17 bis unter 18 Jahre	67 kg	3.350 mg	5,47 Tabletten	5 Tabletten

a: [5]
KG: Körpergewicht

Gemäß Tabelle 3-7 können ausschließlich Jugendliche ab einem Alter von 15 Jahren den Leitlinien entsprechend mit Reducto[®]-spezial behandelt werden. Erst ab einem Körpergewicht von 61,22 kg (= 5 × 612,2 mg / 50 mg/kg) kann Reducto[®]-spezial gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben pro Tag verabreicht werden, ohne dass die maximal verträgliche Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht gemäß Fachinformation überschritten wird [4]. Basierend auf den Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus dem Mikrozensus 2017 wird ein Körpergewicht von 61,22 kg durchschnittlich erst ab einem Alter von 15 Jahren erreicht [5]. Folglich ergeben sich für Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren 1.825 Einzelgaben (= 5 Einzelgaben × 365 Behandlungstage) pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-6 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Alfacalcidol HEXAL® [6]. Demnach erfolgt die Behandlung mit Alfacalcidol täglich unter zwei- bis vierwöchentlicher Messung der Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Alfacalcidol HEXAL® angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit aktivem Vitamin D um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit aktivem Vitamin D.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	Kontinuierlich: Einmal alle 2 Wochen	26,1 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>	
		Keine Behandlung möglich	
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>	
		Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf 1 bis 4 Einzelgaben	365 Tage
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>	
		Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf 5 Einzelgaben	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird			
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	Kontinuierlich: Täglich	365 Tage
<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>XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung	26,1 Tage	10 mg – 90 mg (≙ 1 DSF à 10 mg – 3 DSF à 30 mg)	261 mg – 2.349 mg (≙ 26,1 DSF à 10 mg – 78,3 DSF à 30 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>		
		Keine Behandlung möglich		
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>		
		365 Tage	612,2 mg – 2.448,8 mg (≙ 1 – 4 Tabletten à 612,2 mg)	223.453 mg – 893.812 mg (≙ 365 – 1.460 Tabletten à 612,2 mg)
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>		
		365 Tage	3.061 mg (≙ 5 Tabletten à 612,2 mg)	1.117.265 mg (≙ 1.825 Tabletten à 612,2 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	365 Tage	0,75 µg – 3,5 µg (≙ 1 WKA à 0,5 µg + 1 WKA à 0,25 µg – 3 WKA à 1 µg + 1 WKA à 0,5 µg)	273,75 µg – 1.277,5 µg (≙ 365 WKA à 0,5 µg + 365 WKA à 0,25 µg – 1.095 WKA à 1 µg + 365 WKA à 0,5 µg)
XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie; DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-9, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen, der S1-Leitlinie der DGKED zur Behandlung der Hypophosphatämie und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [2-4, 6]. Der Jahresverbrauch pro Patient wurde in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen, Tabletten bzw. Weichkapseln angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Die Angaben zum Verbrauch von Burosumab in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von Crysvida[®] entnommen [3].

Die empfohlene Dosis Burosumab beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. In Abhängigkeit des Nüchtern-Serumphosphatwertes kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden. Die maximale Dosis beträgt 90 mg. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts der pädiatrischen Population von 1 bis einschließlich 17 Jahren in Höhe von 11,6 kg bis 67,0 kg gemäß Mikrozensus 2017 ergibt sich – gerundet auf die nächsten 10 mg – ein durchschnittlicher Verbrauch von 10 mg (= $\min[0,8 \text{ mg/kg} \times 11,6 \text{ kg} \approx 10 \text{ mg}; 90 \text{ mg}]$) bis zu 90 mg (= $\min[2 \text{ mg/kg} \times 67,0 \text{ kg} \approx 130 \text{ mg}; 90 \text{ mg}]$) Burosumab pro Patient pro Gabe [5]. Somit wird in der unteren Dosierungsspanne 1 Durchstechflasche à 10 mg Injektionslösung benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden 3 Durchstechflaschen à 30 mg Injektionslösung benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 261 mg (= 26,1 Behandlungstage \times 10 mg) bis 2.349 mg (= 26,1 Behandlungstage \times 90 mg) Burosumab pro Patient. Dies entspricht 26,1 Durchstechflaschen à 10 mg (= 26,1 Behandlungstage \times 1 Durchstechflasche à 10 mg) bis 78,3 Durchstechflaschen à 30 mg (= 26,1 Behandlungstage \times 3 Durchstechflaschen à 30 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Die Angaben zum Verbrauch von Phosphat in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von Reducto[®]-spezial entnommen [4].

Die Dosierung von Reducto[®]-spezial für Kinder wird ausgehend von der Dosierung für die Erwachsenen in Abhängigkeit des Körpergewichts reduziert. Dabei soll eine Tagesdosis von 50 mg Phosphat pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten werden.

Für Kinder im Alter von einem Jahr beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg gemäß Mikrozensus 2017 [5]. Daraus lässt sich eine maximal erlaubte Tagesdosis an Phosphat von 580 mg (= $11,6 \text{ kg} \times 50 \text{ mg/kg}$) ableiten. Da diese maximal erlaubte Tagesdosis bereits bei der Gabe von einer nicht-teilbaren Tablette Reducto[®]-spezial à 612,2 mg überschritten wäre,

können Kinder mit einem Alter von unter 2 Jahren nicht mit Reducto[®]-spezial behandelt werden.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 14,1 kg bis 57,3 kg gemäß Mikrozensus 2017 [5]. Daraus lässt sich eine Spanne von 705 mg (= 14,1 kg × 50 mg/kg) bis 2.865 mg (= 57,3 kg × 50 mg/kg) als maximal erlaubte Tagesdosis Phosphat ableiten. Der durchschnittliche Verbrauch für diese Patiententeilpopulation beläuft sich daher auf 1 bis 4 Tabletten à 612,2 mg pro Tag (705 mg / 612,2 mg = 1 abgerundet; 2.865 mg / 612,2 mg = 4 abgerundet). Dies entspricht 612,2 mg (= 1 Tablette à 612,2 mg) bis 2.448,8 mg (= 4 Tabletten à 612,2 mg) täglich pro Patient.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 223.453 mg (= 365 Behandlungstage × 612,2 mg) bis 893.812 mg (= 365 Behandlungstage × 2.448,8 mg) Phosphat pro Patient. Dies entspricht 365 Tabletten à 612,2 mg (= 365 Behandlungstage × 1 Tablette à 612,2 mg) bis 1.460 Tabletten à 612,2 mg (= 365 Behandlungstage × 4 Tabletten à 612,2 mg).

Für Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 61,5 kg bis 67 kg gemäß Mikrozensus 2017 [5]. Daraus lässt sich eine Spanne von 3.075 mg (= 61,5 kg × 50 mg/kg) bis 3.350 mg (= 67 kg × 50 mg/kg) als maximal erlaubte Tagesdosis Phosphat ableiten. Der durchschnittliche Verbrauch für diese Patiententeilpopulation beläuft sich daher auf 5 Tabletten à 612,2 mg pro Tag (3.075 mg / 612,2 mg = 5 abgerundet; 3.350 mg / 612,2 mg = 5 abgerundet). Dies entspricht 3.061 mg (= 5 Tabletten à 612,2 mg) täglich pro Patient.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 1.117.265 mg (= 365 Behandlungstage × 3.061 mg) Phosphat pro Patient. Dies entspricht 1.825 Tabletten à 612,2 mg (= 365 Behandlungstage × 5 Tabletten à 612,2 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Verbrauch von aktivem Vitamin D in Tabelle 3-9 wurden der S1-Leitlinie der DGKED zur Behandlung der Hypophosphatämie entnommen [2]. In der Fachinformation von Alfacalcidol HEXAL[®] werden für Kinder und Jugendliche lediglich Anfangsdosierungen genannt [6]. Eine Erhaltungsdosis geht aus der Fachinformation nicht hervor. Daher wird die Erhaltungsdosis gemäß der S1-Leitlinie der DGKED zur Behandlung der Hypophosphatämie zugrunde gelegt.

Die empfohlene Dosis an aktivem Vitamin D beträgt 0,05 µg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 1 – 2 Einzelgaben. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg bis 67 kg gemäß Mikrozensus 2017 [5]. Daraus lässt sich ein theoretischer durchschnittlicher Verbrauch von 0,58 µg (= 11,6 kg × 0,05 µg/kg) bis 3,35 µg (= 67 kg × 0,05 µg/kg) an aktivem Vitamin D pro Patient pro Tag ableiten. Da Alfacalcidol HEXAL[®] ausschließlich als nicht-teilbare Weichkapsel in Dosierungen zu 0,25 µg, 0,5 µg und 1 µg verfügbar ist und sichergestellt werden muss, dass

allen Patienten ausreichend aktives Vitamin D zugeführt werden kann, beläuft sich der tatsächliche Verbrauch auf eine Spanne von 0,75 µg bis 3,5 µg pro Patient pro Tag. Somit werden in der unteren Dosierungsspanne 1 Weichkapsel à 0,5 µg und 1 Weichkapsel à 0,25 µg benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden 3 Weichkapseln à 1 µg und 1 Weichkapsel à 0,5 µg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 273,75 µg (= 365 Behandlungstage × 0,75 µg) bis 1.277,5 µg (= 365 Behandlungstage × 3,5 µg) an aktivem Vitamin D pro Patient. Dies entspricht 365 Weichkapseln à 0,5 µg und 365 Weichkapseln à 0,25 µg (= 365 Behandlungstage × [1 Weichkapsel à 0,5 µg + 1 Weichkapsel à 0,25 µg]) bis 1.095 Weichkapseln à 1 µg und 365 Weichkapseln à 0,5 µg (= 365 Behandlungstage × [3 Weichkapseln à 1 µg + 1 Weichkapsel à 0,5 µg]).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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®) Injektionslösung	Crysvita® 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654878 AVP: 3.135,96 €	3.134,19 € [1,77 € ^a]
	Crysvita® 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 9.387,03 €	9.385,26 € [1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Reducto®-spezial, überzogene Tabletten, 100 Stück 612,2 mg, PZN: 04504447 AVP: 23,98 €	21,92 € [1,20 € ^a ; 0,86 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird		
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Alfacalcidol HEXAL® 0,25 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,25 µg, PZN: 09122489 FB: 36,50 €	34,73 € [1,77 € ^a]
	Alfacalcidol HEXAL® 0,5 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,5 µg, PZN: 09122503 FB: 57,72 €	55,95 € [1,77 € ^a]
	Alfacalcidol HEXAL® 1 µg, Weichkapseln, 100 Stück 1 µg, PZN: 09122549 FB: 96,81 €	95,04 € [1,77 € ^a]
Stand Lauer-Taxe: 15.01.2022 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-10 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 15.01.2022 entnommen. Tabelle 3-10 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate und 5 % vom Apothekenverkaufspreis für verschreibungsfreie Präparate)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln wurde der zugehörige Festbetrag auf Basis des AVP angesetzt. Vom Festbetrag der ausgewählten Packung werden alle Rabatte in der Höhe subtrahiert, wie sie in der Lauer-Taxe angegeben sind. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird folglich nur dann abgezogen, wenn dieser auch in der Lauer-Taxe aufgeführt ist.

Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-10 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Crysvita® Durchstechflasche 10 mg/ml (PZN: 13654878)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (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 3.135,96 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. 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 3.134,19 € (= 3.135,96 € - 1,77 €).

Crysvita® Durchstechflasche 30 mg/ml (PZN: 13654861)

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

9.387,03 € auf Basis der AMPPreisV. 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 9.385,26 € (= 9.387,03 € - 1,77 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Phosphat

Reducto[®]-spezial überzogene Tabletten (PZN: 04504447)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 12,25 € für eine Packung mit 100 überzogenen Tabletten à 612,2 mg Wirkstärke. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 23,98 € auf Basis der Preisbildung nach § 129 Abs. 5a SGB V in Verbindung mit § 2 und § 3 der AMPPreisV in der Fassung vom 31.12.2003 (Preisbildung für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel, die nach Anlage 1 der Arzneimittel-Richtlinie zu Lasten der GKV erstattet werden). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 5 % (\cong 1,20 €) vom Apothekenverkaufspreis für verschreibungsfreie Präparate und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % (\cong 0,86 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 21,92 € (= 23,98 € - 1,20 € - 0,86 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Aktives Vitamin D

Für Alfacalcidol ist ein Festbetrag nach § 35 SGB V festgesetzt worden.

Alfacalcidol HEXAL[®] 0,25 µg Weichkapseln (PZN: 09122489)

Der Festbetrag für eine Packung mit 100 Weichkapseln in der Wirkstärke 0,25 µg wurde auf 36,50 € festgesetzt. 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 34,73 € (= 36,50 € - 1,77 €).

Alfacalcidol HEXAL[®] 0,5 µg Weichkapseln (PZN: 09122503)

Der Festbetrag für eine Packung mit 100 Weichkapseln in der Wirkstärke 0,5 µg wurde auf 57,72 € festgesetzt. 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 55,95 € (= 57,72 € - 1,77 €).

Alfacalcidol HEXAL[®] 1 µg Weichkapseln (PZN: 09122549)

Der Festbetrag für eine Packung mit 100 Weichkapseln in der Wirkstärke 1 µg wurde auf 96,81 € festgesetzt. 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 95,04 € (= 96,81 € - 1,77 €).

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie, basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-10, ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen¹. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen, Tabletten, Weichkapseln) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita [®]) Injektionslösung	Crysvita [®] 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654878 AVP: 3.135,96 €	3.134,19 €	26,1 DSF (26,1 Packungen)	81.802,36 €
	Crysvita [®] 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 9.387,03 €	9.385,26 €	78,3 DSF (78,3 Packungen)	734.865,86 €
<i>Spanne Burosumab</i>				81.802,36 € – 734.865,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphat (Reducto [®] -spezial) Tabletten	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>			
	Keine Behandlung möglich			

¹ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>				
	Reducto [®] -spezial, überzogene Tabletten, 100 Stück 612,2 mg, PZN: 04504447 AVP: 23,98 €	21,92 €	365 – 1.460 Tabletten (3,65 – 14,6 Packungen)	80,01 € – 320,03 €
<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>				
	Reducto [®] -spezial, überzogene Tabletten, 100 Stück 612,2 mg, PZN: 04504447 AVP: 23,98 €	21,92 €	1.825 Tabletten (18,25 Packungen)	400,04 €
<i>Spanne Phosphat</i>				80,01 € – 400,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL [®]) Weichkapseln	Alfacalcidol HEXAL [®] 0,25 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,25 µg, PZN: 09122489 FB: 36,50 €	34,73 €	365 WKA (3,65 Packungen)	126,76 €
	Alfacalcidol HEXAL [®] 0,5 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,5 µg, PZN: 09122503 FB: 57,72 €	55,95 €	365 WKA (3,65 Packungen)	204,22 €
	<i>Summe untere Dosierungsspanne</i>			330,98 €
	Alfacalcidol HEXAL [®] 0,5 µg, Weichkapseln, 100 Stück 0,5 µg, PZN: 09122503 FB: 57,72 €	55,95 €	365 WKA (3,65 Packungen)	204,22 €
	Alfacalcidol HEXAL [®] 1 µg, Weichkapseln, 100 Stück 1 µg, PZN: 09122549 FB: 96,81 €	95,04 €	1.095 WKA (10,95 Packungen)	1.040,69 €
	<i>Summe obere Dosierungsspanne</i>			1.244,91 €
<i>Spanne aktives Vitamin D</i>				330,98 € – 1.244,91 €
<i>Spanne Phosphat + aktives Vitamin D</i>				410,99 € – 1.644,95 €
a: Vgl. Tabelle 3-10 b: Vgl. Tabelle 3-9 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fachinformation 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 3.2). 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>		
		Keine Behandlung möglich		
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut der Fachinformation zu Burosumab (Crysvita®) ist eine Messung des Serumphosphatspiegels in den ersten drei Behandlungsmonaten insgesamt vier Mal notwendig. Darüber hinaus ist die Anzahl der Messungen nicht quantifizierbar [3]. Laut der Fachinformation zu Phosphat (Reducto®-spezial) erfolgt die Dosierung von Phosphat unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Bei einer Langzeittherapie, welche bei der Indikation XLH angezeigt ist, sind zusätzlich Blutuntersuchungen von Elektrolyten und Kreatinin durchzuführen [4]. Laut der Fachinformation zu aktivem Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) sollte die Dosierung basierend auf 2-wöchentlichen Messungen der Plasmakonzentrationen von Calcium und Phosphat eingestellt werden. Sobald die Dosierung festgelegt wurde, sollten alle 2-4 Wochen die Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin gemessen werden [6]. Da die zuvor aufgeführten Untersuchungen jeweils auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, es sich um regelhafte Laborleistungen handelt und bzw. oder die Untersuchungen patientenindividuell durchzuführen sind, stellen die Untersuchungen gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar.

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen zu Crysvita®, Reducto®-spezial und Alfacalcidol HEXAL® hervorgehen, bleiben an dieser Stelle ebenfalls unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt [3, 4, 6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochen-erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>	
		Keine Behandlung möglich	
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>	
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>	
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird			
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [8].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab sowie den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3, 4, 6]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-15 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [9].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 15. Dezember 2020, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

„Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16).

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €

Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	26,1	1.853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Entfällt	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>			
		Keine Behandlung möglich			
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>			
		-	-	-	-
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>			
-	-	-	-	-	
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird					
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Entfällt	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochen-erkrankung	81.802,36 € – 734.865,86 €	-	1.853,10 €	83.655,46 € – 736.718,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten	Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	<i>Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren</i>			
		Keine Behandlung möglich			
		<i>Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 14 Jahren</i>			
		80,01 € – 320,03 €	-	-	80,01 € – 320,03 €
		<i>Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren</i>			
		400,04 €	-	-	400,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die komplementär vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird					
Aktives Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln	Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	330,98 € – 1.244,91 €	-	-	330,98 € – 1.244,91 €
<i>Summe Phosphat + aktives Vitamin D</i>		410,99 € – 1.644,95 €	-	-	410,99 € – 1.644,95 €
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

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 und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es vor Burosumab keine zufriedenstellende Behandlung gab [3, 10]. Eine Behandlung mit Burosumab wird bei allen Patienten mit XLH sowohl ohne Vortherapie als auch mit Vortherapie (orales Phosphat und aktives Vitamin D) angestrebt.

Kontraindikationen einer Burosumab-Behandlung stellen lediglich die Überempfindlichkeit gegenüber der eigentlichen Wirksubstanz dar sowie die gleichzeitige Anwendung von oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten. Zudem darf Burosumab nicht angewendet werden, wenn die Serumphosphat-Konzentration (nüchtern) über dem oberen altersbezogenen Normbereich liegt oder beim Vorhandensein einer schweren Niereninsuffizienz oder terminalen Niereninsuffizienz [3]. Die Studiendaten der Studie UX023-CL301 belegen die gute Verträglichkeit und das ausgewogene Nutzen-Risiko-Profil von Burosumab. Hyperphosphatämien waren während der randomisierten kontrollierten Phase der Studie nicht zu verzeichnen [11]. Kein Studienteilnehmer beendete die Studie vorzeitig. Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie mit Phosphat, die mit schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. einem sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus einhergeht, ist das Risiko einer ektopischen Mineralisierung der Nieren sowie die Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus unter Burosumab nicht erhöht.

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 bis 17 Jahren gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (*Summary of product characteristics*/Fachinformation).

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Burosumab (Crysvita[®]), Phosphat (Reducto[®]-spezial) und aktivem Vitamin D (Alfacalcidol HEXAL[®]) sowie für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die AMPPreisV und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.01.2022 aus der Lauer-Taxe.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den Produktinformationen von Crysvita[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [3, 4, 6]. Falls aus den Produktinformationen keine eindeutigen Angaben zum Behandlungsmodus oder zum Verbrauch hervorgingen, wurden die Angaben der S1-Leitlinie der DGKED verwendet [2]. Bei körperrgewichtabhängigen Dosierungen wurden die Körpermaße für Kinder und Jugendliche gemäß Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt [5].

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den Produktinformationen von Crysvita[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [3, 4, 6]. Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [9].

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 3.3.6 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176 Wirkstoff zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie.

2. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
3. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Hormosan Pharma GmbH (2005): Reducto®-spezial; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=18633455&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#FOOTNOTES.
6. HEXAL AG (2011): Alfacalcidol HEXAL®. Stand: 10/2019. [Zugriff: 15.01.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013101_spc_it-1591804135.pdf.
7. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 9.12.2020 I 2870. [Zugriff: 19.01.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie). [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_BAnz.pdf.
9. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2021): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand 1. November 2021. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2021-11-01_Gesamtversion_der_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf.
10. 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: 16.12.2021]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
11. Ultragenyx pharmaceutical (2019): Clinical Study Report UX023-CL301: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Mineralisierung***

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 Crysvida[®] 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 Crysvida[®] in Verkehr gebracht wird, alle Angehörige der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Crysvida[®] anwenden, Zugang zu dem Informationsmaterial haben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz des Inhabers der Genehmigung:**

Tabelle 3-18: Pharmakovigilanz-Plan (EPAR 2018 [3])

Beschreibung	Fällig am
<p>Nicht-Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) von Burosumab zu Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern: Langzeitbeobachtung zur Sicherheit, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung, Anstieg der Parathormon-Konzentration, Auswirkungen auf eine Schwangerschaft und Effekte auf eine mild-moderate chronische Nierenerkrankung zu Baseline.</p> <p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p>1) Die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen bei Kindern ab 1 Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, bei Jugendlichen während der Skelettwachstumsphase und radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, die mit Burosumab behandelt werden zu evaluieren. Dies beinhaltet u. a. folgende unerwünschte Ereignisse: Tod, Hospitalisierung, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung und erhöhte Konzentrationen des Parathormons.</p> <p>2) Die Evaluation der Häufigkeit sowie der Ausgang von Schwangerschaften bei Patientinnen, die mit Burosumab behandelt werden.</p> <p>3) Die Evaluation der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten, die zu Beginn der Burosumab-Behandlung eine milde-moderate chronische Nierenerkrankung aufweisen.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>1) Die Durchführung einer retrospektiven Kohortenstudie, bei der die unerwünschten Ergebnisse die unter Burosumab auftreten mit denen</p>	<p>Erste Interims-Analyse: Nachdem mindestens 50 Patienten für 6 Monate in der PASS beobachtet wurden.</p> <p>Zweite Interims-Analyse: Dezember 2023</p> <p>Finaler Studienbericht: Dezember 2028</p> <p>Zwischenbericht, sobald 100 Patienten mindestens 1 Jahr Therapiedauer im Rahmen der PASS erreicht haben Studienabschlussbericht: 2023</p>

Beschreibung	Fällig am
verglichen werden, die bei Patienten auftreten, die alternative XLH-spezifische Therapien erhalten.	
XLH Monitoring: Sammlung folgender Sicherheitsdaten: Intrinsisches Parathormon, Calciumgehalt im Urin und Serum, Nierenultraschall, Anti-Wirkstoff-Antikörper, Blutdruck, schwerwiegende Nebenwirkungen	Studienabschlussbericht voraussichtlich 2028

Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken (EPAR 2018 [3])

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Sicherheitsbedenken	Keine
Wichtige potenzielle Sicherheitsbedenken	Hyperphosphatämie Ektopische Mineralisierung Schwere Hypersensitivität Reproduktionstoxizität bei Frauen Erhöhung der Parathormon-Konzentration
Fehlende Informationen	Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) Patienten mit schwerer Niereneinschränkung Langzeitanwendung

Im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) wurde der Wortlaut des ursprünglichen Anwendungsgebiets (Kinder mit XLH) sprachlich angepasst. Der entsprechende Pharmakovigilanz-Plan und die Sicherheitsbedenken, die in dem aktualisierten EPAR (2020) aufgeführt sind, werden ergänzend im Dossier dargestellt [2].

Tabelle 3-20: Pharmakovigilanz-Plan (EPAR 2020 [2])

Beschreibung	Fällig am
Nicht-Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Erwachsenen	Finale Einreichung: 2028
<u>Primäre Ziele:</u>	Beginn der Datenerfassung: Innerhalb von 3 Monaten nach der initialen Zulassung der PASS
1) Die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen bei Kindern ab 1 Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, bei Jugendlichen während der Skelettwachstumsphase und radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung sowie bei Erwachsenen, die mit Burosumab behandelt werden zu evaluieren. Dies beinhaltet u. a. folgende unerwünschte Ereignisse: Tod, Hospitalisierung, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung und erhöhte Konzentrationen des Parathormons.	Ende der Datenerfassung: 2028 Berichte über den Fortschritt der Studie: jährlich Erste Interims-Analyse: Nachdem mindestens 50 Patienten für 6 Monate in der PASS beobachtet wurden. Zweite Interims-Analyse: Dezember 2023

Beschreibung	Fällig am
<p>2) Die Evaluation der Häufigkeit sowie der Ausgang von Schwangerschaften bei Patientinnen, die mit Burosumab behandelt werden.</p> <p>3) Die Evaluation der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten, die zu Beginn der Burosumab-Behandlung eine milde-moderate chronische Nierenerkrankung aufweisen.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>1) Die Durchführung einer retrospektiven Kohortenstudie, bei der die unerwünschten Ergebnisse die unter Burosumab auftreten mit denen verglichen werden, die bei Patienten auftreten, die alternative XLH-spezifische Therapien erhalten.</p> <p>2) Langzeitbeobachtung zur Sicherheit, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung, Anstieg der Parathormon-Konzentration, Auswirkungen auf eine Schwangerschaft und Effekte auf eine mild-moderate chronische Nierenerkrankung zu Baseline.</p>	<p>Finaler Studienbericht: Dezember 2028</p>

Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken (EPAR 2020 [2])

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Sicherheitsbedenken	Keine
Wichtige potenzielle Sicherheitsbedenken	Hyperphosphatämie Ektopische Mineralisierung Reproduktionstoxizität bei Frauen Erhöhung der Parathormon-Konzentration
Fehlende Informationen	Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) Patienten mit mild-moderater Niereneinschränkung Langzeitanwendung

Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2, 3]

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Hyperphosphatämie	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung 	Keine Vorschläge

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindikation • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9: Überdosierung 	
Ektopische Mineralisierung	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit 	Keine Vorschläge
Schwere Hypersensitivität	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindikation • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen: Hautreaktionen und Immunogenität 	Keine Vorschläge
Reproduktionstoxizität bei Frauen	<p>Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität • Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit 	Keine Vorschläge

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Erhöhung des intrinsischen Serumparathormons	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Ektopische Mineralisierung) 	Keine Vorschläge
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre)	Keine Maßnahmen genannt	Keine Vorschläge
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) Abschnitt 4.3: Kontraindikation 	Keine Vorschläge
Langzeitanwendung	Keine Maßnahmen genannt	Keine Vorschläge

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.

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 Fachinformation sowie auf den EPAR (2018 und 2020) [2, 3].

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: 05/2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report Crysvida. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2018): Assessment report Crysvida. [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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)
1	Kontrolle des Nüchtern-Serumphosphatwertes	„Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung soll der Nüchtern-Serumphosphatwert im ersten Behandlungsmonat alle 2 Wochen gemessen werden, in den darauf folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 4 Wochen der Nüchtern-Serumphosphatwert kontrolliert werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose	„Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultraschographie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
3	Überwachung des alkalischen Phosphatasewertes im Plasma	„Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Kalzium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1 – 2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
4	Überwachung des Kalziumwertes im Plasma		
5	Überwachung des Parathormonwertes im Plasma		
6	Überwachung des Kreatininwertes im Plasma		
7	Kontrolle des Kalziumwertes im Urin	„Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um einen Rat
8	Kontrolle des Phosphatwertes im Urin		
9	Messung des postprandialen Serumphosphats	„Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um einen Rat
10	Kontrolle des Serumparathormon-Wertes	„Es wird dazu geraten, den Serumparathormon-Wert in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um einen Rat

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Crysvida® mit Stand vom 05/2021.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Die Anwendung von Crysvida® setzt gemäß Fachinformation ausschließlich regelhafte zwingend erforderliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet werden [1, 2]. Die zugehörigen Gebührenordnungspositionen gemäß EBM der in Tabelle 3-23 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-24: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Gebührenordnungsposition gemäß EBM	Leistung gemäß EBM
1	Kontrolle des Nüchtern-Serumphosphatwertes	32086	Phosphor anorganisch

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

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 1. Quartals 2022 zugrunde [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.

Nach Einschätzung der Kyowa Kirin GmbH liegen derzeit keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 1. Quartal 2022) abgebildet werden [2].

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: 05/2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2022. [Zugriff: 15.01.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.