

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

X-chromosomale Hypophosphatämie

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen Einschränkungen führt [1]. Als Ursache der Erkrankung wurde eine Funktionsverlustmutation des *PHEX*-Gens (*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom*) identifiziert, das auf dem X-Chromosom (meist in der Region Xp 22.1 – Xp 22.2) lokalisiert ist. Dieser Funktionsverlust führt zu einer vermehrten Expression des phosphaturischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23), der einen zentralen Regulator der Serumphosphat-Homöostase darstellt. In den proximalen Nierentubuli bewirkt die Akkumulation von FGF23 eine Abnahme der Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Cotransportersystems, das an der Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn beteiligt ist [2]. Infolgedessen wird vermehrt Phosphat über die Nieren ausgeschieden und die Ausbildung einer schweren Hypophosphatämie induziert. Zusätzlich reprimiert FGF23 die Bildung von Calcitriol, in dem es die Transkription des Enzyms 1- α -Hydroxylase hemmt und die Expression der 24- α -Hydroxylase stimuliert, wodurch der Katabolismus von Calcitriol gefördert wird [2]. Gemeinsam tragen diese Mechanismen zu einer reduzierten intestinalen Absorption von Phosphat und Calcium bei und führen zu einer verminderten Knochenmineralisierung. Der Knochenstoffwechsel der XLH-Patienten ist daher lebenslang beeinträchtigt.

Klinische Manifestationen

Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus der XLH-Erkrankung der Gleiche ist, unterscheiden sich die klinischen Manifestationen zwischen Kindern und Erwachsenen. Bei Kindern treten hauptsächlich durch Rachitis bedingte Skelettdeformationen auf, die zu schweren Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beinen (*Genua valga*) und Kleinwuchs führen und mit starken Ganganomalien und Knochenschmerzen verbunden sind [3, 4]. Störungen in der Zahnentwicklung begünstigen zudem die Entstehung von Zahnabszessen und abnormen Zahnschmelzbildungen [1, 5, 6]. Die täglichen Schmerzen und die körperlichen Behinderungen führen schon in sehr jungen Jahren zu erheblichen Beeinträchtigungen und Einschränkungen im Alltag. Sobald das Wachstum nachlässt, werden die in der Kindheit erworbenen Deformationen irreversibel. Als Konsequenz daraus wird die Ausprägung einer präarthrotischen Deformität gefördert, so dass ein Drittel der 18 – 35-jährigen XLH-Patienten bereits eine Arthrose aufweist, die mit starker Steifheit sowie Knochen- und Gelenkschmerzen assoziiert ist [7]. Eine weitere typische Manifestation der XLH im Erwachsenenalter ist die Osteomalazie, die auf einer Demineralisierung des Knochens beruht und die Entstehung von schmerzhaften (Pseudo-)Frakturen begünstigt. [8]. Hinzu kommen mineralisierende Enthesopathien an multiplen Gelenken und Spinalkanalstenosen. Neben den skelettalen und rheumatischen Beschwerden treten Muskelschmerzen, Fatigue und Hörverlust auf [8]. Aufgrund dieses komplexen und schweren Krankheitsbildes sind die Lebensqualität sowie die aktive Teilnahme von XLH-Patienten am alltäglichen Leben, unabhängig vom Alter, stark beeinträchtigt [9].

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Bis zur Zulassung von Burosumab war keine für XLH spezifisch zugelassene Behandlungsoption verfügbar. Aufgrund dessen versuchte man bei Kindern den chronischen Phosphatverlust durch eine orale Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D zu kompensieren [10]. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz hat sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet, die Wirksamkeit wurde jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Hervorzuheben ist zudem, dass unter einer Phosphatsubstitution sowohl der Phosphatverlust als auch die überschüssige biologische Aktivität von FGF23 bestehen bleiben. Für den Großteil der pädiatrischen XLH-Patienten ist die Behandlung mit oralem Phosphat daher unzureichend. Lediglich die Rachitissymptomatik und das Ausmaß der Skelettdeformationen können durch eine Phosphatgabe verbessert werden. Das Auftreten von schwerwiegenden Folgeerscheinungen und die Progression der Erkrankung wird jedoch nicht vermieden [11]. Trotz einer Phosphatsubstitution sind daher bei vielen Kindern mit XLH belastende chirurgische Korrekturoperationen notwendig, um die Skelettdeformationen zu beheben [12]. Hinzu kommt, dass die orale Gabe von Phosphat die Konzentration an zirkulierendem FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich den renalen Phosphatverlust begünstigt [13].

Die Konsequenz dieser unzureichenden Behandlungsoption und der daraus resultierenden bestehenden Hypophosphatämie zeigt sich letztendlich im Erwachsenenalter. Trotz einer jahrelangen Phosphatgabe weisen alle Erwachsenen mit XLH schwere Folgeerscheinungen der Erkrankung wie z. B. Enthesopathien, Skelettdeformationen und (Pseudo-)Frakturen auf [7].

Hinzu kommen die Folgen einer Langzeitbehandlung mit oralem Phosphat, die sich anhand von sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinosen äußern. Aufgrund dieses ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles und dem hohen Anteil an Erwachsenen, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen, wird daher die Einnahme im Erwachsenenalter häufig abgebrochen [4, 14]. Anschließend steht neben teils schweren orthopädischen Eingriffen lediglich eine rein symptomatische Therapie zur Verfügung, um die pathologischen Knochen- und Gelenkveränderungen, die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die Muskelschwäche und die Fatigue zu mildern.

Innovativer Wirkmechanismus von Burosumab

Mit Burosumab (Crysvita®), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), der spezifisch den phosphaturischen Faktor FGF23 bindet, steht erstmalig eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der XLH-Erkrankung eingreift.

Im Blutkreislauf des Menschen bindet Burosumab FGF23 und hemmt dessen überschüssige biologische Aktivität, wodurch die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere gesteigert wird. Zudem wird die Bildung von Calcitriol gefördert und die Darmabsorption von Calcium und Phosphat stimuliert. Gemeinsam tragen diese Maßnahmen bereits innerhalb von wenigen Tagen zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase bei und fördern die Knochenmineralisierung [7, 15]. Im Gegensatz zur oralen Gabe von Phosphat, werden durch Burosumab physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, ohne zusätzlich die FGF23-Expression zu triggern. Dadurch wird einem weiteren Phosphatverlust entgegengewirkt und die häufig auftretenden Nebenwirkungen und therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution vermieden [7, 14].

Burosumab stellt somit die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapie für Kinder und Erwachsene mit XLH dar, die es ermöglicht, den hohen therapeutischen Bedarf zu decken. Durch Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase verbessert Burosumab die multiplen Auswirkungen der Dysfunktion des Knochenstoffwechsels und hat das Potenzial langfristig das Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten. Zu den positiven Effekten einer Burosumab-Behandlung bei Kindern zählt die Heilung der Rachitis, die Verbesserung des Wachstums und der Gehfähigkeit sowie eine Reduktion der Achsenfehlstellungen und funktionellen Störungen [15, 16]. Bei erwachsenen XLH-Patienten sind zusätzlich zu der verbesserten Mobilität eine Abnahme von Schmerzen und eine Verbesserung des Ausmaßes der Osteomalazie ersichtlich. Hinzu kommt das Heilen von (Pseudo-)Frakturen und die Abnahme von Steifheit, wodurch eine Steigerung der Lebensqualität und verbesserte Teilnahme am alltäglichen Leben erzielt wird [7, 17].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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. ^b	ja	Kinder (1 - 17 Jahre) 19.02.2018	A
		Erwachsene (≥ 18 Jahre) 30.09.2020	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Formulierung des Anwendungsgebiets für Kinder mit XLH wurde im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) sprachlich angepasst (ursprünglicher Wortlaut des Anwendungsgebiet: CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung).</p>			

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

Die Angaben in der Tabelle 2-3 entstammen der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysivita[®] (Stand: 05/2021) entnommen [18].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida® (Stand: 05/2021) entnommen [18]. Zur Identifikation von zusätzlich relevanter Literatur fand eine orientierende Literaturrecherche statt. Die Identifikation von in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Hypophosphatämie erfolgte anhand der ABDA-Datenbank (Stand der Abfrage: 12.12.2021).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Carpenter TO (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatric Clinics*; 44(2):443-66.
2. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
3. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. (2019): FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet journal of rare diseases*; 14(1):58.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 26(7):1381-8.
5. Haffner D, Waldegger S (2016): Disorders of phosphorus metabolism. In: *Pediatric kidney disease*. Springer; 953-72.
6. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2019): UX023-CL303: Clinical Study Report - Week 96: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
8. Skrinar A, Marshall A, Javier San Martin M, Dvorak-Ewell M (2015): X-Linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. *Hip*; 13(7.8):40.0.
9. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd A (2020): Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research*; 29(7):1883-93.
10. 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.
11. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. (2019): Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature reviews Nephrology*; 15(7):435-55.
12. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine connections*; 3(1):R13-R30.
13. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. (2010): Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 95(11):E352-7.
14. Ræder H, Shaw N, Netelenbos C, Bjercknes R (2008): A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *European journal of endocrinology*; 159(suppl_1):S101-S5.
15. Ultragenyx pharmaceutical Inc. 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) 2019.
16. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. (2019): Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*; 393(10189):2416-27.
17. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 33(8):1383-93.
18. Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): Stand: 05/2021 CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf.