

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 B

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit X-chromosomaler
Hypophosphatämie*

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 | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 15 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 15 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 18 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 18 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 21 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 30 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 36 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 40 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 41 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 42 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 47 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 48 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 54 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 57 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 68 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 73 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 75 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 79 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 80 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 85 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 85 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 89 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 89 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 90 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 94 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 94 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 94 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 95 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 98 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Auszug aus den chirurgischen und neurochirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen mit XLH | 24 |
| Tabelle 3-2: Auszug der symptomatischen Therapien bei Erwachsenen mit XLH zur Linderung der Folgeerkrankungen | 26 |
| Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus der Literatur | 32 |
| Tabelle 3-4: Inzidenz der XLH aus publizierter Quelle | 36 |
| Tabelle 3-5: Prävalenz von XLH bei Erwachsenen innerhalb der nächsten fünf Jahren | 36 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 37 |
| Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation..... | 38 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 40 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 49 |
| Tabelle 3-10: Beispielhaftes Management zur Behandlung des Krankheitsbilds von erwachsenen XLH-Patienten und zur Behandlung der Anzeichen und Symptome der XLH . | 51 |
| Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 53 |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 55 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 58 |
| Tabelle 3-14: Repräsentative Angaben der Kosten für BSC von Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen..... | 61 |
| Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 67 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 69 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 70 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 71 |
| Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung | 72 |
| Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr..... | 72 |
| Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 74 |
| Tabelle 3-22: Pharmakovigilanz-Plan..... | 91 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken | 92 |
| Tabelle 3-24: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung .. | 92 |
| Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 96 |
| Tabelle 3-26: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM | 97 |

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten..... 19
Abbildung 3-2: Übersicht der einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation 39

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACE | <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> |
| AK | Antikörper |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| ApU | Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BAP | Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (<i>engl.: bone-specific alkaline phosphatase</i>) |
| BPI | <i>Brief Pain Inventory</i> |
| BSC | <i>Best supportive care</i> |
| COMP | <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> |
| CPR-Nummer | Persönliche Identifikationsnummer (<i>dänisch: Centrale Personregister</i>) |
| CTx1 | C-terminales Telozeptid des Typ 1 |
| DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| DPP | Dipeptidylpeptidase |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EU | Europäische Union |
| FGF23 | Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GENESIS | Datenbank des statistischen Bundesamtes |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLP-1 | <i>Glucagon-like Peptid 1</i> |
| IU | <i>International Unit</i> |
| LLN | <i>lower limit of normal</i> |
| NaPi | Natrium-Phosphat-Kotransportersystem |
| NORD | <i>National Organization of Rare Disorders</i> |
| P1NP | Prokollagen Typ 1 N-terminales Telozeptid |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PHEX | <i>Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: Phosphate-regulating neutral endopeptidase)</i> |
| RMP | Risikomanagement-Plan (<i>engl. Risk Management Plan</i>) |
| RNS | Ribonukleinsäure |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT2 | Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (<i>engl.: Sodium dependent glucose co-transporter 2</i>) |
| SmPC | Fachinformation (<i>engl.: Summary of Product Characteristics</i>) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| 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.

Burosumab ist für folgende Indikation zugelassen:

„*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 Knochenkrankung, und bei Erwachsenen.“ [1]

Das Modul 3 B bezieht sich jedoch ausschließlich auf Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit XLH.

Innerhalb des Anwendungsgebiets der Erwachsenen mit XLH wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zwischen 2 Teilpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Ansprechens auf eine Phosphatsubstitution unterscheiden.

1. Teilpopulation

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

2. Teilpopulation

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

Das Hauptkriterium für ein Nichtansprechen bzw. Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution bei der XLH ist das Erlangen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (*lower limit of normal* (LLN)) von $\geq 2,5$ mg/dl [2-4]. Des Weiteren werden laut aktueller Literatur zur Evaluation des Therapieansprechens die Verbesserung folgender klinischer Symptome hinzugezogen: Abnahme von Knochen- und Gelenkschmerzen, Verbesserung der Osteomalazie, Rückgang von Frakturen und Pseudofrakturen sowie eine verbesserte Mineralisierung von Knochen und Zähnen [5-8]. Eine detaillierte Erläuterung ist im Abschnitt 3.1.2 und Abschnitt 3.2.1 zu finden.

Anhand der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 kann davon ausgegangen werden, dass nahezu alle XLH-Patienten der 2. Teilpopulation zuzuordnen sind und der Anteil an XLH-Patienten, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, verschwindend gering ist. Da bis auf Burosumab keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption für Erwachsene mit XLH zur Verfügung steht, wurden diese bisher anschließend neben teils schweren Operationen rein symptomatisch behandelt. Bei diesen Operationen handelt es sich z. B. um Umstellungsosteotomien oder Gelenkersatzoperationen, die aufgrund der ausgeprägten Skelettdeformationen und dem frühzeitigen Verschleiß der Gelenke notwendig sind, sowie um die Behandlung von (Pseudo-)Frakturen. Zusätzlich erfolgt eine symptomatische Therapie mit dem Ziel, die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die Muskelschwäche und die Fatigue zu mildern. Aufgrund dessen stellt für erwachsene XLH-Patienten lediglich „*best supportive care*“ die alleinige zVT dar. Als „*best supportive care*“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der

Lebensqualität gewährleistet. Im Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH wird Placebo in Kombination mit einer Begleittherapie, wie in der Studie UX023-CL303 eingesetzt, als geeignete Umsetzung von „*best supportive care*“ angesehen.

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).

Die Kyowa Kirin GmbH hat am 02.01.2020 eine Beratung gemäß § 8 der AM-NutzenV beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 11.03.2020 statt. Die Vorgangsnummer hierzu lautet: 2020-B-003. In dem Beratungsgespräch hat der G-BA folgende zVT festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie bei Erwachsenen ist: *eine Phosphatsubstitution* [9].“

Zum Ableiten der zVT berücksichtigte der G-BA die einzige vorhandene Leitlinie (Studienklassifikation 1 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), die sich nur auf die Therapie von Kindern mit XLH bezieht, die zugelassene Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschuss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V nach Anlage I der AM-RL und einen Consensus-Artikel zur Behandlung der XLH [6, 10, 11]. Anhand dieser Evidenz legte der G-BA für Erwachsene mit XLH als zVT die Gabe von oralem Phosphat fest. Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich mit aktivem Vitamin D (Calcitriol, alternativ Alfacalcidol) behandelt wird, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden.

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 des schriftlichen Antrags sowie während des Beratungsgesprächs äußerte die Kyowa Kirin GmbH, dass in dem Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* zwei Teilpopulationen mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf die bisher einzige Therapieoption, eine Substitution mit oralem Phosphat, vorlägen:

1. Teilpopulation

Erwachsene mit XLH, die innerhalb **eines Jahres** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**.

2. Teilpopulation

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

Alle XLH-Patienten in der Studie UX023-CL303 weisen eine Progression der XLH-Erkrankung mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen auf, obwohl bei nahezu allen Patienten bereits eine langjährige Phosphatsubstitution stattgefunden hatte. Da diese Patienten somit offensichtlich nicht auf eine Phosphattherapie ansprechen, sind sie der 2. Teilpopulation zuzuordnen, für die die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 6 Absatz 2 und 3 der Verfahrensordnung (VerfO) keine geeignete Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet darstellt. Da bis auf Burosumab keine weitere den Pathomechanismus adressierende Therapieoption für Erwachsene mit XLH, die nicht auf die Substitutionstherapie ansprechen, verfügbar ist, kann lediglich „*best supportive care*“ als gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden. Dies wird im folgenden Abschnitt detailliert begründet.

Die Herleitung der zVT für die Teilpopulation *Erwachsene mit XLH, die nicht innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen* erfolgt anhand der Kriterien 1 – 4 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA § 6 Absatz 3 Satz 2 (VerfO).

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben

Für das Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* sind bis auf den Wirkstoff Burosumab keine Arzneimittel spezifisch zugelassen. Grundsätzlich kann für XLH-Patienten eine Supplementation mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D in Erwägung gezogen werden, die zur Behandlung von Hypophosphatämien im Allgemeinen zugelassen sind.

Hierbei ist jedoch anzumerken, dass bis zum heutigen Tag keine Leitlinien für Erwachsene mit XLH existieren, die eine Phosphatsubstitution empfehlen. Des Weiteren liegen keine Endpunktstudien mit ausreichender Evidenz vor, die den Nutzen dieses historisch gewachsenen Therapieansatzes bei erwachsenen XLH-Patienten belegen. Lediglich für Kinder wird laut der einzig verfügbaren S1-Leitlinie eine Phosphatsubstitution empfohlen [10].

Aufgrund des unzureichenden Ansprechens auf die Substitutionstherapie mit oralem Phosphat sowie den häufig zu beobachtenden schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Hyperparathyreoidismus, wird die Therapie in vielen Fällen im Erwachsenenalter abgebrochen. Anschließend stehen bis auf Burosumab keine weiteren zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein

Die schweren Folgeerscheinungen der XLH erfordern teilweise schwere operative Eingriffe [6, 8, 12-15]. In einer Umfrage zur Krankheitslast der XLH gaben 94 % der erwachsenen XLH-Patienten an, bereits eine operative Maßnahme erfahren zu haben [13]. Die eingesetzten Maßnahmen zielen überwiegend darauf ab, die Skelettanomalien zu korrigieren und das Heilen der (Pseudo-)Frakturen zu fördern. Neben Osteotomien, bei denen die Knochen der unteren Extremitäten gezielt durchtrennt werden, um die Beinachsenfehlstellung zu korrigieren, kommen daher auch Interventionen wie z. B. intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierungen zum Einsatz [13, 16]. Der frühzeitige Gelenkverschleiß bedingt darüber hinaus den Einsatz von Knie- und Hüftendoprothesen [14]. Letztendlich führt die jahrelange Substitution mit Phosphat selbst zur Ausbildung von schweren Folgeerkrankungen. Neben der Nephrokalzinose und Nephrolithiasis ist hier vor allem der Hyperparathyreoidismus zu nennen, der mitunter eine Parathyreoidektomie erforderlich macht, die teilweise mehrfach wiederholt werden muss [17, 18].

Eine ausführliche Übersicht der operativen Eingriffe, die zu Lasten der GKV erbringbar sind und im klinischen Alltag bei XLH-Patienten Anwendung finden, ist im Abschnitt 3.2.2 aufgeführt.

Als Vergleichstherapie sollten bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist

Im Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* liegt bisher ein Beschluss über eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V vor. Dabei handelt es sich um die Erstbewertung von Burosumab in der vorliegenden Indikation (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-588, aufgehoben aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro). Der G-BA stellte für Burosumab im Vergleich zu dem Studienkomparator Placebo hinsichtlich der signifikanten Verbesserung der Gehfähigkeit und der signifikanten Abnahme der Steifheit einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest [19].

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

Management der Erkrankung vor der Verfügbarkeit von Burosumab

Die XLH ist eine schwere genetisch bedingte und damit chronische Phosphatverlustkrankheit, die zu zahlreichen Folgeerkrankungen führt. Bis zum heutigen Tag ist lediglich eine Leitlinie zur Behandlung von Kindern (< 18 Jahren) mit XLH vorhanden, die als Therapie eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D empfiehlt [10]. Unter dieser Substitutionstherapie kann jedoch das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN: $\geq 2,5$ mg/dl), nicht erlangt werden [2, 3]. Zum einen beruht dies auf der kurzen Halbwertszeit von Phosphat, zum anderen stimuliert eine orale Phosphatgabe die Sekretion des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) und verstärkt dadurch zusätzlich

den renalen Phosphatverlust [20]. Aufgrund dessen stellt das Therapieziel bei Kindern eine Verbesserung der Beinefehlstellungen und Aufholung des Längenwachstums im 2. – 3. Therapiejahr dar [3, 10]. Neben einer mehrmaligen Einnahme von Phosphat am Tag (5 – 6-mal) sind engmaschige Kontrollen notwendig, da bei einer Langzeittherapie häufig schwerwiegende Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis sowie ein sekundärer oder sogar tertiärer Hyperparathyreoidismus zu beobachten sind [18]. Trotz optimal eingestellter und langjährig verabreichter Therapie, lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht aufhalten [21]. Aufgrund dessen wird die Phosphatsubstitution häufig im Erwachsenenalter abgebrochen [5].

Das unzureichende Ansprechen und die Progression der XLH-Erkrankung unter einer Phosphatsubstitution werden auch anhand der Charakteristika der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 ersichtlich [15]. 93,3 % der Studienteilnehmer wurden bereits mit einer Phosphatsubstitution therapiert, darunter 74,6 % im Kindesalter und 73,1 % im Erwachsenenalter. Die durchschnittliche Therapiedauer im Kindesalter betrug 12,3 Jahre, bei den Erwachsenen (≥ 18 Jahre) 8,5 Jahre. Dennoch weisen alle Studienteilnehmer Folgeerkrankungen der XLH auf. Hierzu zählen Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %) sowie aktive Frakturen (11,9 %) und Pseudofrakturen (47,0 %). Das unzureichende Ansprechen auf die Phosphatsubstitution ist auch an dem frühen Einsetzen von Arthrose, einer degenerativen Erkrankung, in der Studienpopulation erkennbar. Bereits 35 % der 18 – 29-Jährigen leiden frühzeitig unter Arthrose, wobei die Gesamtrate in der deutschen Gesamtbevölkerung lediglich 1,7 % beträgt [22]. Bei den 30 – 39-Jährigen sind es sogar 74 %, in der Gesamtbevölkerung dagegen nur 6,7 %. Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels spiegelt sich zudem in der Serumphosphat-Konzentration wider, die bei allen Studienteilnehmern mit 1,9 mg/dl deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag. 68,7 % der Erwachsenen mit XLH benötigten darüber hinaus bereits orthopädische Eingriffe, um die stark ausgeprägten Skelettdeformationen zu beheben. Zu den am häufigsten durchgeführten Operationen zählen Osteotomien, die bei 56,7 % der Studienteilnehmer vor Studienbeginn bereits notwendig waren.

Für Erwachsene mit XLH, die nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, steht anschließend neben teils schweren Operationen 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. 67,9 % der Studienteilnehmer erhielten zu Studienbeginn Schmerzmittel, wobei die Mehrheit (67,2 %) nicht-opioide Analgetika (entweder nicht-steroidale Antirheumatika oder Paracetamol / Acetaminophen) einnahm. Opioide wurden dagegen von 22,4 % der Studienteilnehmer eingenommen. Eine ausführliche Beschreibung der chirurgischen Interventionen und medikamentösen Behandlungen ist in Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Empfehlungen zur Behandlung von Erwachsenen mit XLH

Wie bereits zuvor beschrieben wird insbesondere bei Erwachsenen mit XLH deutlich, dass sich trotz jahrelanger Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D das Fortschreiten der Erkrankung

nicht aufhalten lässt. Zudem werden häufig Komplikationen der Substitutionstherapie wie z. B. Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis und ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus beobachtet. *Carpenter et al.* empfiehlt daher, falls keine Verbesserung von **klinischen Symptomen** innerhalb eines Zeitraums von **9 – 12 Monaten** eintritt, die Phosphatsubstitution abzubrechen [5]. Als eine Verbesserung von klinischen Symptomen werden die Linderung von **Knochen- und Gelenkschmerzen, die Reduktion des Ausmaßes der Osteomalazie, die Heilung von Frakturen und Pseudofrakturen sowie eine schnellere Erholung nach orthopädischen Eingriffen** genannt [6, 8]. Dies ist übereinstimmend mit der Nutzenbewertung von Burosumab für die Indikation Kinder mit XLH in Frankreich und der daraus resultierenden nationalen Leitlinie zur Behandlung der XLH [23]. Als **First-Line-Therapie** wird hier eine Substitutionstherapie empfohlen, wobei als Behandlungsziele eine **verbesserte Mineralisierung der Zähne und des Skeletts, eine Reduktion von Knochendeformationen und Schmerzen** genannt werden. Wie bei *Carpenter et al.* wird ebenfalls **ein Jahr** als ausreichend angesehen, um ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine Phosphatsubstitution zu bestimmen [5]. Anschließend wird als **Second-Line-Therapie** Burosumab empfohlen, da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine weitere den Pathomechanismus adressierende Behandlungsoption verfügbar ist [23].

Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die spezifischen Empfehlungen für die Therapie von Erwachsenen mit XLH anhand des Ansprechens auf eine Phosphatsubstitution unterscheiden. Der historisch gewachsene Therapieansatz nimmt hierbei aufgrund der häufig zu beobachtenden Progression der XLH-Erkrankung und schweren Nebenwirkungen einen immer niedrigeren Stellenwert ein. Anhand der bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz ist somit ein Jahr ausreichend, um ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die Phosphatsubstitution zu bestimmen. Bis auf Burosumab existiert keine weitere den Pathomechanismus-adressierenden Therapieoption, sodass neben teilweise schweren Operationen lediglich eine symptomatische Behandlung zur Linderung der pathologischen Knochen- und Gelenkveränderungen, der Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Steifheit Anwendung findet (siehe Abschnitt 3.2.2).

Mit der Verfügbarkeit von Burosumab und den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Krankheitsmechanismus der XLH besteht nun die Möglichkeit, die Erkrankung spezifisch mit dem Ziel, die Serumphosphat-Homöostase wiederherzustellen, zu behandeln. Durch die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration werden die Körperfunktionen verbessert und klinische sowie patientenrelevante Vorteile erreicht.

Die Kyowa Kirin GmbH ist deshalb der Auffassung, dass nach Kap. 5 § 6 Abs. 3 Satz 2 (VerfO) für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH lediglich „*best supportive care*“ die geeignete zVT darstellt.

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 wurde der aktuellen Fachinformation (Stand 05/2021) entnommen [1].

Für die Herleitung der zVT im Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* wurde eine Leitlinienrecherche durchgeführt. Es konnte keine Leitlinie für die Behandlung von erwachsenen XLH-Patienten identifiziert werden. Die einzig verfügbare S1-Leitlinie „*Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden*“ bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Kindern und ist daher im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bestimmung der zVT nicht geeignet [10].

Nach der aktuellen bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz wird eine Phosphatsubstitution lediglich für symptomatische XLH-Patienten empfohlen [6, 7, 23]. Es wird jedoch geraten, die Therapie abzubrechen, falls keine klinische Verbesserung der XLH-Erkrankung innerhalb von 9 – 12 Monaten feststellbar ist [5].

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) (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/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf.
4. 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*; 33(8):1383-93.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381–8.
6. 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*; 15:435-55.

7. Lambert A-S, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A (2019): X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*; 86(6):731-8.
8. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P (2020): Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*; 103S:154049.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung - Beratungsanforderung 2020-B-003.
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/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Anlage I: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-654/AM-RL-I-OTC_2021-04-15.pdf.
12. Cheshier D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. (2018): Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *Journal of inherited metabolic disease*; 41(5):865-76.
13. 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. *Journal of the Endocrine Society*; 3(7):1321-34.
14. Mills ES, Iorio L, Feinn RS, Duignan KM, Macica CM (2019): Joint replacement in X-linked hypophosphatemia. *Journal of orthopaedics*; 16(1):55-60.
15. 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).
16. Di Rocco F, Rothenbuhler A, Adamsbaum C, Bacchetta J, Pejin Z, Finidori G, et al. (2021): Orthopedic and neurosurgical care of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):599-605.
17. McHenry CR, Mostafavi K, Murphy TA (2006): Tertiary hyperparathyroidism attributable to long-term oral phosphate therapy. *Endocrine Practice*; 12(3):294-8.
18. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*; 127:386-92.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 (Neues Anwendungsgebiet: X chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre). [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4784/2021-04-15_AM-RL-XII_Burosumab_D-588_BAnz.pdf.
20. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
21. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. (2015): Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on

- Enthesopathy and Dental Disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism; 100(10):3625-32.
22. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013): Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany. Bundesgesundheitsblatt; 56(5-6):678–86.
 23. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) (2019): Commission de la transparence - burosumab. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.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.

Ursache der XLH

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schwerwiegenden Beeinträchtigungen führt [1]. Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist ein chronischer Phosphatverlust, der durch eine unzureichende Rückresorption von Phosphat über die proximalen Nierentubuli entsteht. Des Weiteren ist die Vitamin D-Synthese inhibiert, wodurch die Resorption von Kalzium und Phosphat in das Knochenskelett stark reduziert ist und dies zu einer verminderten Knochenmineralisierung führt.

Phosphat spielt bei zahlreichen zellulären Stoffwechselwegen eine wichtige Schlüsselfunktion. Hierzu zählen die Skelett- und Knochenmineralisierung, zelluläre Signalkaskaden, die Adenosintriphosphat-Synthese, der Energiestoffwechsel, die Desoxyribonukleinsäure (DNS)- und Ribonukleinsäure (RNS)-Synthese sowie die Bildung von weiteren zellulären Bestandteilen wie z. B. Phospholipiden [2]. Aufgrund dieser komplexen Funktion führt der chronische Phosphatverlust zu zahlreichen schwerwiegenden und den Alltag stark beeinträchtigenden Folgeerkrankungen.

Als Ursache der Erkrankung wurde eine Funktionsverlustmutation des *PHEX*-Gens (*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom*), das auf dem X-Chromosom (meist in der Region Xp 22.1 – Xp 22.2) lokalisiert ist, identifiziert. Das *PHEX*-Gen kodiert für eine Endopeptidase, die hauptsächlich von Osteoblasten im Knochen und von Odontoblasten in den Zähnen exprimiert wird [3]. Die Hauptfunktion stellt die proteolytische Spaltung von Peptiden wie z. B. Integrin-bindenden Liganden sowie Glykoproteinen dar. Darüber hinaus supprimiert *PHEX* die Serumkonzentration des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23). Der genaue Mechanismus hierfür ist noch nicht bekannt. Es wird sowohl ein Einfluss auf die Transkription als auch auf die Glykosylierung und damit verlangsamten proteolytischen Abbau von FGF23 spekuliert [4].

FGF23 stellt einen zentralen Regulator der Serumphosphat-Homöostase dar. Infolge der Inaktivierung des *PHEX*-Proteins akkumuliert FGF23 im Serum und induziert eine Abnahme der Expression des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-IIa und -IIc) in der Niere,

wodurch die tubuläre Rückresorption von Phosphat vermindert wird (Abbildung 3-1) [5]. Zusätzlich hemmt es die Transkription der 1- α -Hydroxylase und stimuliert dagegen die Expression der 24-Hydroxylase, wodurch die Calcitriol-Synthese gehemmt und der Katabolismus von Calcitriol stimuliert wird. Aufgrund dessen tritt nicht nur ein Verlust an Phosphat, sondern auch ein Mangel an aktivem Vitamin D auf, der zu einer verminderten Resorption von Phosphat und Kalzium in das Knochenskelett führt.

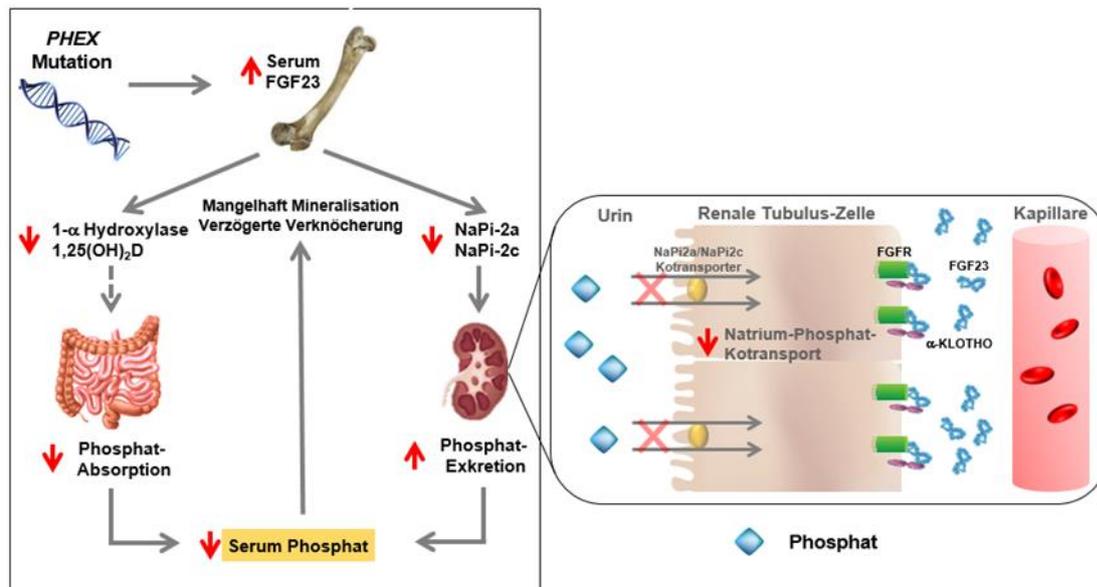


Abbildung 3-1 Schematische Darstellung der Pathophysiologie bei XLH-Patienten

(*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 [6, 7])

Diagnose und Folgeerkrankungen der XLH

Aufgrund des komplexen Krankheitsbilds wird die XLH trotz bestehender ausgeprägter Symptome bei einem Teil der Patienten erst nach Jahren diagnostiziert. Erste Anzeichen der Erkrankung wie Knochendeformationen (z. B. *Genua vara* und *Genua valga*) und ein watschelnder Gang treten ab dem 2. Lebensjahr auf [8, 9]. Die Befunderhebung erfolgt anhand konsistenter Familien- und Eigenanamnese, Laboruntersuchungen, Röntgenbildaufnahmen des Hand- und Kniegelenkes, sowie sonographische Untersuchungen der Niere. Zusätzlich kann eine Mutationsanalyse des *PHEX*-Gens anhand einer DNA-Sequenzierung und anschließender Stammbaumanalyse durchgeführt werden [1].

Auch wenn der zugrundeliegende Mechanismus derselbe ist, unterscheidet sich das klinische Erscheinungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen deutlich. Bei Kindern treten hauptsächlich Rachitis bedingte Skelettdeformationen auf, die schwere Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beine (*Genua valga*) sowie disproportionierten Kleinwuchs zur Folge haben und mit starken Ganganomalien sowie Gelenk- und Knochenschmerzen verbunden sind.

Weiterhin führen Störungen in der Zahnentwicklung zu einer vermehrten Bildung von Zahnabszessen und Defekten im Zahnschmelz.

Die vorhandenen Skelettdeformationen, die bestehende chronische Hypophosphatämie und die Osteomalazie führen anschließend bis in das Erwachsenenalter hinein zur Ausbildung weiterer Krankheitssymptome und begünstigen das Auftreten von Folgeerkrankungen. Zu den charakteristischen Folgeerkrankungen zählen Pseudofrakturen, Frakturen, Arthrose, Osteophyten, Enthesopathien, Spinalkanalstenosen, Hörverlust, Tinnitus und Zahnabszesse [9-13]. Diese sind bereits bei jungen Erwachsenen ausgeprägt, und der Anteil an Erwachsenen mit XLH-spezifischen Folgeerkrankungen nimmt mit dem Alter weiter zu [14]. Aufgrund fehlender Therapieoptionen, die direkt in den Pathomechanismus eingreifen, lässt sich das Fortschreiten der XLH-Erkrankung nicht aufhalten. Der therapeutische Bedarf in der Erwachsenenpopulation ist daher hoch. Die Folgeerkrankungen und die damit assoziierten Schmerzen, die Steifheit und die Fatigue führen zu erheblichen Einschränkungen in der Mobilität, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität [11, 14-20]. Zudem sind die Ausführung von Alltagsaktivitäten sowie das soziale, familiäre und berufliche Leben stark beeinträchtigt [14-16, 20, 21]. XLH-Patienten berichten daher häufig von einem hohen emotionalen Leidensdruck, Depressionen und Zukunftsängsten [15-17, 20].

Charakterisierung der Zielpopulation für XLH

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

Ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen kann anhand folgender Kriterien definiert werden:

- **Primäres Therapieziel:** Erreichen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN) von $\geq 2,5$ mg/dl [22, 23]
- **Verbesserung von klinischen Symptomen:** Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne, osteoartikuläre Symptome, Heilen von Frakturen/Pseudofrakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen [1, 8, 9, 24, 25]

Als Zeitraum werden laut Literatur **12 Monate** als ausreichend angesehen, um ein Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution zu bestimmen [8, 24, 25]. Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen wird bei einer Progression der XLH-Erkrankung empfohlen, diese Therapie abzubrechen [24]. Bis zur Zulassung von Burosumab stand für diese Patienten keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption zur Verfügung.

Die Charakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 belegen das unzureichende Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH. 93,3 % (n = 125) der Studienpopulation wurden bereits mit Phosphat therapiert (Therapiedauer ≥ 1 Jahr: 123 Studienteilnehmer). 74,6 % (durchschnittliche Therapiedauer: 12,3 Jahre) im Kindesalter (< 18 Jahre) und sogar 73,1 % (durchschnittliche Therapiedauer: 8,5 Jahre) im

Erwachsenenalter (≥ 18 Jahre). Dennoch spricht keiner dieser Erwachsenen auf die Substitutionstherapie an. Dies wird anhand der zahlreichen Folgeerkrankungen wie z. B. Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %) sichtbar, sowie der orthopädischen Eingriffe, die notwendig waren, um die Skelettdeformationen zu beheben (Osteotomieerate: 56,7 %).

Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels spiegelt sich zudem in der Serumphosphat-Konzentration wider, die bei allen Studienteilnehmern mit 1,9 mg/dl deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag.

Da für diese XLH-Patienten bis zur Zulassung von Burosumab keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption zur Verfügung stand, erfolgte anschließend neben teils schweren Operationen eine rein symptomatische Schmerztherapie.

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen.

Klassifikationsschema

Eine Einteilung anhand von Stadien erfolgt bei Erwachsenen mit XLH nicht.

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.

Behandlung der XLH vor der Verfügbarkeit von Burosumab

Im Anwendungsgebiet existiert neben Burosumab keine zielgerichtete und wirksame Behandlungsoption für Erwachsene mit XLH, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift und langfristig die Serumphosphat-Homöostase normalisiert. Aufgrund fehlender Therapieoptionen versuchte man daher bisher den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu kompensieren. 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. Hinzu kommt, dass die Phosphatsubstitution die FGF23-Expression stimuliert und den Phosphatverlust somit zusätzlich verstärkt. Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit und den schwerwiegenden Folgekomplikationen wird die Phosphatsubstitution häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Für diese Patienten steht anschließend lediglich eine unterstützende Behandlung im Sinne von „*best supportive care*“ zur Verfügung. Das Ziel dieser Behandlung ist die Linderung der schweren Folgeerkrankungen und der damit assoziierten zahlreichen Symptome, die zu erheblichen Einschränkungen im Alltag führen. Diese

unterstützenden Maßnahmen beinhalten neben teils schweren Operationen eine symptomatische Behandlung, um die krankhaften Knochen- und Gelenkveränderungen, die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die Muskelschwäche und die Fatigue zu mildern. Die Krankheitslast der XLH-Patienten ist aufgrund der vielfältigen Symptomen hoch und führt zu einer stark reduzierten Lebensqualität [14-18, 20, 26].

Die komplexen Folgeerkrankungen der XLH-Patienten machen eine multidisziplinäre Behandlung unabdingbar. Aufgrund des breiten Spektrums an Symptomen und Komplikationen im Verlauf der Erkrankung, sollten daher Ärzte verschiedener Fachrichtungen wie Endokrinologen, Nephrologen, Orthopäden, Physiotherapeuten, Zahnärzte, Kieferorthopäden, Neurologen, Neurochirurgen und Psychologen an der Versorgung der Patienten beteiligt sein.

Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht der chirurgischen und neurochirurgischen Interventionen sowie der medikamentösen Behandlungen dargestellt, die bei XLH-Patienten regelmäßig in der Praxis Anwendung finden (Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2).

Chirurgische Eingriffe

Skelettdeformationen und (Pseudo-)Frakturen

Die bei XLH-Patienten notwendigen operativen Maßnahmen zielen überwiegend auf die stark ausgeprägten Skelettdeformationen ab, die sich im frühen Kindesalter manifestieren und zu schweren Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) und X-Beinen (*Genua valga*) führen [13, 14, 27, 28]. Zu den am häufigsten durchgeführten chirurgischen Verfahren, die in der Literatur beschrieben sind, zählt die Osteotomie, bei der die Knochen der unteren Extremitäten gezielt durchtrennt werden, um die Beinachsenfehlstellung anschließend zu korrigieren [9, 14, 29]. Die durch den chronischen Phosphatverlust bedingte unzureichende Mineralisierung der Knochen und die damit einhergehende Osteomalazie begünstigen zudem das Auftreten von (Pseudo-)Frakturen [13]. Pseudofrakturen heilen nur schlecht und können sich letztendlich zu einer vollständigen Fraktur entwickeln. Infolgedessen sind mitunter orthopädisch-chirurgische Eingriffe wie intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierungen notwendig [14, 29, 30]. Die (Pseudo-)Frakturen treten überwiegend in den unteren Extremitäten auf, können aber auch die Hüfte, die Handgelenke, die Finger, die Lendenwirbelsäule, die Rippen und Schultern sowie die Unterarme betreffen.

Aufgrund des Ausmaßes der Skelettanomalien müssen die schweren Eingriffe mitunter mehrfach wiederholt werden und führen zu einer großen psychischen Belastung der XLH-Patienten [20]. Die eingeschränkte Knochenmineralisierung der XLH-Patienten führt zudem zu einer verzögerten Heilung nach chirurgischen Eingriffen.

Frühzeitiger Gelenkverschleiß

Bedingt durch den Phosphatmangel und die ausgeprägten Skelettdeformationen treten frühzeitig degenerative Erkrankungen der Knochen auf [9, 13, 14, 19, 26, 28]. So leiden 74 % der 30 – 39-jährigen XLH-Patienten in der Studie UX023-CL303 bereits an Arthrose, in der Gesamtbevölkerung sind dagegen nur 6,7 % betroffen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen

einer retrospektiven Studie, in der 43 XLH-Patienten (Durchschnittsalter 29 Jahre) über einen Zeitraum von 11 Jahren beobachtet wurden. 79,1 % der XLH-Patienten wiesen radiographische Anzeichen einer Arthrose im Bereich der Hüfte auf, bei 56,1 % der XLH-Patienten waren die Knie betroffen und in 52,3 % der Fälle das Sprunggelenk [19]. Die degenerativen Verschleißerscheinungen treten somit bereits in jungen Jahren auf und führen zu einer ausgeprägten Steifheit und Schmerzen, wodurch die Bewegungsfähigkeit weiter eingeschränkt wird. Um das Ausmaß der Arthrose zu lindern kommen sowohl Knie- und Hüftendoprothesen zum Einsatz [19, 28, 31]. Der chirurgische Eingriff ist jedoch nicht selten aufgrund der stark ausgeprägten Skelettdeformationen und der im Allgemeinen schlechten Knochenqualität der XLH-Patienten eine Herausforderung.

Spinalkanalstenosen

Als weitere Komplikation können Spinalkanalstenosen auftreten, die eine Verengung des Wirbelkanals darstellen und zu vielfältigen Schmerzen sowie zu Lähmungserscheinungen und Empfindungsstörungen führen [32]. Verursacht wird dies u. a. durch Kalkablagerungen oder durch knöcherne Anbauten im Bereich der Wirbelsäule. 18,6 % der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 gaben an, trotz einer jahrelangen Phosphatsubstitution in der Vergangenheit an einer Spinalkanalstenose gelitten zu haben. Die Spinalkanalstenosen treten bei XLH-Patienten bereits im Alter von 30 – 40 Jahren auf, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt [14]. Als weitere chirurgische Maßnahmen kommen daher Laminektomien zum Einsatz, um die Einengung des Wirbelkanals und die damit verbundenen starken Schmerzen zu beheben [27, 30]. Nach der chirurgischen Dekompression können jedoch unter Umständen neue Stenosen in anderen Bereichen der Brust- und Lendenwirbelsäule auftreten.

Dentale Manifestationen

Mit der XLH geht zudem regelhaft eine schlechte Zahngesundheit einher. Aufgrund von Defekten im Dentin kommt es zu einer gestörten Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormaler Zahnschmelz- und Kariesbildung [9, 14, 18, 20, 33]. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass neben endogenen Zahnwurzelfehlbildungen auch Entzündungen an der Zahnwurzel durch das Eindringen von Mikroorganismen in Mikropalten 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. 85,5 % der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 berichteten von Zahnproblemen trotz einer jahrelangen Phosphatsubstitution [30]. In 63,4 % der Fälle handelte es sich hierbei um Zahnabszesse, in 55,2 % der Fälle um exzessiven Karies. Bei 58,2 % der Studienteilnehmer mussten bleibende Zähne bereits entfernt werden, bei 55,2 % der Studienteilnehmer war eine Wurzelkanalbehandlung notwendig und bei 15,7 % der Studienteilnehmer mussten fehlende Zähne durch Implantate ersetzt werden. Aufgrund der vielfältigen Beschwerden kommen verschiedene orthodontische Interventionen bei der Behandlung von XLH-Patienten zum Einsatz [9].

Adipositas

Zusätzlich zu den skelettalen und neurologischen Beschwerden weisen XLH-Patienten ein erhöhtes Adipositas-Risiko auf [34, 35]. Analysen zeigten, dass nahezu jeder dritte XLH-Patient übergewichtig oder sogar fettleibig ist [35]. Auch wenn der genaue Mechanismus noch nicht bekannt ist, wird angenommen, dass der chronische Phosphatmangel zu einem gestörten Glucose- und Lipid-Metabolismus führt und letztendlich die Ausbildung von Übergewicht fördert [9]. Weitere Faktoren, die dazu beitragen können, sind die skelettalen und rheumatischen Beschwerden, die zu einer erheblichen Bewegungseinschränkung und Inaktivität der XLH-Patienten im Alltag führen. Zusätzlich zu einer konsequenten Diät kommt daher auch die bariatrische Chirurgie zum Einsatz.

Folgeerkrankungen der jahrelangen Phosphatsubstitution

Neben den XLH-bedingten Beschwerden leiden die Patienten zudem häufig an den schwerwiegenden therapieassoziierten Folgeerkrankungen, die mit einer langjährigen Phosphatsubstitution einhergehen. Hier sind vor allem die Nephrolithiasis, die Nephrokalziosen sowie ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus zu nennen [9, 36, 37]. Ursächlich hierfür ist die hohe Dosierung des oralen Phosphats, die notwendig ist, um zumindest eine kurzzeitige Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration zu bewirken. Die transiente Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration geht mit einer Abnahme der Serumkalzium-Konzentration einher, wodurch die Synthese des Parathormons stimuliert wird und folglich die Ausbildung eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus begünstigt wird. Das bereits durch die XLH-Erkrankung bestehende Risiko zur Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus wird durch die Phosphatsubstitution somit zusätzlich verstärkt.

Der Anteil an XLH-Patienten, die einen Hyperparathyreoidismus entwickeln, ist groß. So wurde anhand einer retrospektiven Analyse über einen Zeitraum von 17 Jahren bei 70 (83,3 %) von 84 XLH-Patienten ein sekundärer (66,7 %) bzw. tertiärer (16,7 %) Hyperparathyreoidismus festgestellt [36]. Ein bestehender Hyperparathyreoidismus selbst kann zu weiteren Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, einer Nephrokalzinose oder sogar zu einer chronischen Nierenerkrankung führen. Um Folgekomplikationen zu vermeiden, wird daher neben einer medikamentösen Therapie eine Parathyreoidektomie durchgeführt, die teilweise mehrfach wiederholt werden muss [36]. Diese kann das sogenannte *Hungry-Bone-Syndrom* auslösen, bei dem aufgrund des Herabsenkens des Parathormons eine prolongierte Hypokalzämie auftritt, die durch eine intravenöse Gabe von Kalzium über einen längeren Zeitraum behandelt werden muss [38].

Tabelle 3-1: Auszug aus den chirurgischen und neurochirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen mit XLH

| Symptom / Komplikation | Behandlungsoption |
|------------------------------------|--|
| Dental | |
| Diverse dentale Beeinträchtigungen | Fissurenversiegelung zur Karies-Prophylaxe, Parodontosebehandlungen, Extraktion von Erwachsenenzähnen, Zahnersatz /-implantate und Wurzelkanalbehandlungen |

| Symptom / Komplikation | Behandlungsoption |
|--|---|
| Dysgnathie | Orthodontische Therapie |
| Metabolisch | |
| Hyperparathyreoidismus | Teilweise / vollständige Parathyreoidektomie |
| Adipositas | Bariatrische Chirurgie |
| Skelettal | |
| Skelettdeformationen und (Pseudo-) Frakturen | (Korrektur-)Osteotomie, Frakturfixierung, insbesondere intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierung |
| Arthrose, Gelenkschäden und Osteophyten | Endoprothesen, insbesondere für Knie und Hüfte |
| Spinalkanalstenose | Laminektomie |
| Quellen: [8-10, 14, 19, 28, 30, 31, 36] | |

Medikamentöse Behandlung zur Linderung der Symptome

Die Folgeerkrankungen der XLH gehen mit starken Schmerzen, Steifheit und Fatigue einher und führen zu erheblichen Einschränkungen der Mobilität, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität. In einer Umfrage zur Krankheitslast bei der XLH gaben 67 % der Befragten an, mindestens einmal pro Woche Schmerzmittel einzunehmen, um die Schmerzen zu kompensieren [14]. Dabei handelte es sich in 69 % der Fälle um die Einnahme von rezeptfreien Schmerzmitteln (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel, Naproxen, Paracetamol) und in 21 % der Fälle um verschreibungspflichtige Schmerzmittel einschließlich Opioiden (Oxycodon, Oxycodon in Kombination mit Acetaminophen, Acetaminophen in Kombination mit Codein, Hydrocodon Bitartrat, Kortison, Hydrocodon-Bitartrat-Acetaminophen) [14]. Zusätzlich erforderte das hohe Ausmaß an Schmerzen bei einem Teil der Befragten die regelmäßige Einnahme von Antidepressiva. Die schlechte Zahngesundheit, die sich u. a. in Form von Zahnabszessen, exzessiver Karies und Periodontitis äußert, bedingt darüber hinaus den Einsatz von Antibiotika. Neben den skelettalen und rheumatischen Beschwerden weisen XLH-Patienten außerdem ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie sowie Übergewicht und Fettleibigkeit auf [4, 39-41]. Die XLH-Patienten leiden somit an einem breiten Spektrum von Symptomen und Folgeerkrankungen, die neben wiederholten chirurgischen Eingriffen eine lebenslange medikamentöse Begleittherapie erforderlich machen [4]. Trotz dieser multidisziplinären Versorgung können die Schmerzen, die Steifheit und die Fatigue nur begrenzt gelindert werden. Eine Übersicht der medizinischen Versorgung, die bei XLH-Patienten im Rahmen einer bestmöglichen unterstützenden Therapie („*best supportive care*“) Anwendung findet, ist in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: Auszug der symptomatischen Therapien bei Erwachsenen mit XLH zur Linderung der Folgeerkrankungen

| Symptom / Komplikation | Behandlungsoption |
|--|--------------------------------|
| Muskuloskelettal | |
| Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Gelenkschwellungen | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| | Opioide |
| Kardiovaskulär | |
| Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie | ACE-Hemmer |
| | Betablocker |
| | Diuretika |
| | Calciumantagonisten |
| Dental | |
| Infektionen | Antibiotika |
| Metabolisch | |
| Hyperparathyreoidismus | Calcimimetikum |
| Diabetes mellitus Typ 2 | Insulin |
| | Metformin |
| | GLP-1-Analoga |
| | SGLT2-Hemmer |
| | DPP-4-Hemmer |
| Adipositas | GLP-1-Analoga, Lipasehemmer |
| Renal | |
| Hyperkalzurie | Hydrochlorothiazid |
| Nephrokalzinose und Nephrolithiasis | Hydrochlorothiazid |
| Psychiatrisch | |
| Depression und Fatigue | Antidepressiva |
| ACE: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; GLP-1: <i>Glucagon-like Peptid 1</i> ; SGLT2: <i>Sodium dependent glucose co-transporter 2</i> (Natrium-Glukose-Cotransporters-2); DPP: <i>Dipeptidylpeptidase</i> Quellen: [9, 10, 14, 30, 36] | |

Krankheitsbelastung

Die Krankheitsbelastung unter den Erwachsenen mit XLH ist sehr hoch. Zu den häufigsten Folgeerkrankungen der XLH zählen Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), Knochenerkrankungen (wie z. B. Osteophyten, Klumpfüße, Spinalkanalstenosen), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und aktive Pseudofrakturen (47,0 %) [30]. (Pseudo-)Frakturen treten hauptsächlich an den stark beanspruchten Bereichen des Skeletts wie z. B. dem Ober- und Unterschenkelknochen sowie den Füßen auf. Die muskuloskelettalen Manifestationen sind bei jungen Erwachsenen (18 – 29 Jahre) schon stark ausgeprägt (ca. 40 %) und verdeutlichen die hohe Krankheitslast der XLH und das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung. Trotz der

Substitutionstherapie sind deshalb bei zwei Dritteln der XLH-Patienten im Kindes- und Jugendalter Operationen notwendig, um die muskuloskelettalen Beschwerden zu reduzieren. Die häufigste Korrekturmaßnahme stellt hierbei die Osteotomie (56,7 %) dar [30].

Aufgrund der chronischen Dysregulation des Knochenstoffwechsels leiden XLH-Patienten an Osteomalazie und den damit verbundenen Knochen- und Gelenkschmerzen. Darüber hinaus führen die im Kindesalter erworbenen Beinachsenfehlstellungen häufig zu einer Adaption der nachfolgenden Gelenke und induzieren die Ausprägung einer präarthrotischen Deformität. Dies hat wiederum starke Schmerzen zur Folge, die mit zunehmendem Alter der XLH-Patienten weiter an Intensität zunehmen. Bei einer Umfrage bezüglich der Krankheitsbelastung von XLH-Patienten gaben fast alle Erwachsenen (97 %) an, im Jahr vor der Befragung an Knochen- oder Gelenkschmerzen gelitten zu haben [14]. Trotz der regelmäßigen Einnahme von Schmerzmitteln war das anhand des *Brief Pain Inventory* (BPI)-Fragebogens ermittelte Schmerzniveau von mittlerem Schweregrad und führte zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben. 67 % (156/232) der Befragten gaben an, mindestens einmal pro Woche Schmerzmittel einzunehmen. Dabei handelte es sich in 69 % (159/232) der Fälle um die Einnahme von rezeptfreien Schmerzmitteln und in 21 % (48/232) der Fälle um verschreibungspflichtige Schmerzmittel (einschließlich Opioide) [14].

Die früh einsetzende Arthrose führt zudem zu einer ausgeprägten Steifheit. Bereits 35 % der 18 – 29-Jährigen XLH-Patienten leiden an einer Arthrose, wobei die Gesamtrate dieser degenerativen Erkrankung in der deutschen Gesamtbevölkerung lediglich 1,7 % beträgt [42]. Von den 30 – 39-jährigen sind 74 % betroffen, in der Gesamtbevölkerung dagegen nur 6,7 %. In der Umfrage zur Krankheitsbelastung durch die XLH berichteten 91 % (210/232) der Erwachsenen über Gelenksteifheit oder Bewegungseinschränkungen [14]. Die meisten XLH-Patienten litten täglich an Steifheit, die mit starken Einschränkungen assoziiert war. Die mobilitätsspezifischen Einschränkungen zeigten sich vor allem bei spezifischen Bewegungen oder durch Anlaufschmerzen. Dies wirkte sich direkt auf die alltäglichen Aktivitäten wie z. B. die Selbstversorgung (Anziehen, Baden), die Hausarbeit und die Arbeitsfähigkeit aus.

Viele Erwachsene mit XLH leiden außerdem unter einer ausgeprägten Fatigue. 83 % – 86 % der Erwachsenen mit XLH berichteten über Müdigkeit oder Erschöpfung [26, 43]. Der chronische Phosphatverlust beeinträchtigt zusätzlich den Energiestoffwechsel und führt zu Muskelfunktionsstörungen und trägt somit zusätzlich zur Müdigkeit und Schwäche bei. Die starke Fatigue lässt sich möglicherweise auch auf den Einfluss der XLH-Erkrankung auf die Schlafqualität zurückführen. Schlafstörungen stehen in engem Zusammenhang mit Schmerzen. Übereinstimmend hiermit berichteten XLH-Patienten sowohl über Probleme beim Einschlafen als auch über Schmerzen beim Gehen in der Nacht und dem Gehen am frühen Morgen.

Da es sich bei XLH um eine chronische Multisystemerkrankung handelt, ist das alltägliche Leben der Erwachsenen mit XLH stark beeinträchtigt. Dies wird auch anhand der Ergebnisse der Studie UX023-CL001 deutlich: 91 % der Erwachsenen mit XLH berichteten über eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit im Alltag und Gangstörungen (86 %) [21]. Die Lebensqualität ist erheblich reduziert und häufig mit dem Auftreten psychischer Probleme assoziiert. Die Studienteilnehmer beschrieben ihren Alltag als eine tägliche Bewältigung von

krankheitsbedingten Komplikationen [21]. Die hohe Krankheitsbelastung zeigt sich auch anhand von Analysen zur Lebensqualität. In der Studie von *Che et al.*, die in Frankreich durchgeführt wurde, war bei 85 % der Studienteilnehmer eine Einschränkung in der Lebensqualität feststellbar [26]. Die Lebensqualität war im Vergleich zu Patienten mit axialer Spondyloarthritis, einer rheumatologischen Erkrankung, die aufgrund der ausgeprägten Schmerzen mit einer niedrigen Lebensqualität assoziiert ist, signifikant stärker beeinträchtigt.

Die mit XLH assoziierten körperlichen Einschränkungen und Schmerzen wirken sich auch auf die Fähigkeit aus, Alltagsaktivitäten nachzugehen, und schränken das soziale und familiäre Leben ein. Dazu zählen die Fähigkeit zu arbeiten (78 %, 14/18), Hausarbeiten zu erledigen (67 %, 12/18), Schwierigkeiten beim Anziehen (61 %, 11/18) sowie Probleme beim Einkaufen (56 %, 10/18) und beim Wäschewaschen (56 %, 10/18) [43].

Schmerzen haben zudem eine beträchtliche Auswirkung auf die Psyche. XLH-Patienten berichten, dass diese je nach Schweregrad ihre Stimmung beeinflussen (z. B. deprimiert oder frustriert) [20]. Darüber hinaus machen sich Erwachsene mit XLH Sorgen um ihre Zukunft. In einer länderübergreifenden qualitativen Studie zählten das Fortschreiten der XLH-Erkrankung und die dadurch bedingte Arbeitsunfähigkeit, das beeinträchtigte Wohlbefinden von Kindern mit XLH und die Nebenwirkungen der XLH-Therapie zu den häufigsten Sorgen [20]. Viele Erwachsene mit XLH, die im Laufe der Zeit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands aufwiesen, befürchteten, dass sich die Symptome, insbesondere die Schmerzen und die Steifheit, mit zunehmendem Alter weiter verstärken würden und aufgrund der zunehmenden Beeinträchtigungen Operationen notwendig sein würden.

Therapeutischer Wert von Burosumab

Vor der Zulassung von Burosumab fehlte eine ausreichend wirksame Behandlungsoption, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Aufgrund fehlender Therapieoptionen versuchte man daher den chronischen Phosphatverlust durch eine Supplementation mit oralem Phosphat zu kompensieren. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz ist bei Erwachsenen mit XLH jedoch häufig nicht wirksam. Hinzu kommt, dass die Phosphatsubstitution die Expression von FGF23 nachweislich erhöht und den chronischen Phosphatverlust somit zusätzlich verstärkt. Eine ausgewogene Serumphosphat-Homöostase lässt sich daher durch die Substitution mit oralem Phosphat nicht erreichen. Der Nutzen einer oralen Phosphatsubstitution konnte bisher in keiner kontrollierten klinischen Studie bei Erwachsenen mit XLH belegt werden.

Der bestehende Phosphatverlust führt zu zahlreichen schweren Folgeerkrankungen. Aufgrund der eingeschränkten Mobilität, den starken Schmerzen und der Notwendigkeit von schwerwiegenden Operationen sind die XLH-Patienten im Alltag mit erheblichen Einschränkungen konfrontiert. Der therapeutische Bedarf in der Erwachsenenpopulation ist daher hoch.

Mit **Burosumab** (Crysvita[®]), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), steht erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung, die **langanhaltend** eine **Normalisierung** des **Phosphathaushaltes** bei Erwachsenen XLH-

Patienten erzielt¹. Im Blutkreislauf des Menschen bindet Burosumab an FGF23, wodurch die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere gesteigert wird. Zudem wird die Produktion von 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ (Calcitriol) stimuliert und die Darmabsorption von Calcium und Phosphat gefördert [30]. Gemeinsam tragen diese Maßnahmen zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase bei und stimulieren die Mineralisierung der Knochen und Zähne. Dies hat direkte Auswirkungen auf das Ausmaß der Steifheit sowie die Einschränkung der physischen Funktion und führt zu einer Linderung der stark ausgeprägten Knochen- und Gelenkschmerzen. Infolgedessen werden die körperliche Gesundheit, die Mobilität sowie die physische Funktion der XLH-Patienten signifikant gesteigert.

Biomarker der Knochenremodellierung reflektieren bei Erwachsenen mit XLH das starke Ausmaß der Osteomalazie. Als Folge der unzureichenden Mineralisierung wird das Anheften von Osteoklasten an die noch nicht mineralisierte Knochenmatrix verhindert und die Initiierung der Knochenremodellierung blockiert. Die daraus resultierende verminderte Knochenqualität fördert das Auftreten von Frakturen und Pseudofrakturen. Zu den häufigsten Lokalisationen der (Pseudo-) Frakturen zählen die stark beanspruchten Skelettbereiche wie z. B. die Ober- und Unterschenkelknochen sowie die Füße [30]. Gemessen an den Markern knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP, Marker für den Knochenaufbau), C-terminales Telopeptid des Typ 1 Kollagens (CTx1, Marker für den Knochenabbau) und Prokollagen Typ 1 N-terminales Telopeptid (P1NP, Marker für die Knochenbildung) wird dagegen durch Burosumab die Knochenremodellierung wieder stimuliert und die Knochenqualität signifikant verbessert. Der Anstieg von CTx1, P1NP und BAP bis zu Woche 24 und der allmähliche Rückgang zu den Ausgangswerten zu Woche 96 reflektieren hierbei den typischen Verlauf eines Heilungseffekts. Dadurch wird nicht nur das Ausmaß der Osteomalazie gelindert, sondern die Heilungschancen von Pseudofrakturen und Frakturen werden erhöht und deren Verschlechterung verhindert [44, 45]. Knochenbiopsien unterstreichen den positiven Effekt auf die Knochenqualität und zeigen eine Abnahme der noch nicht mineralisierten Knochenmatrix anhand der Ratio Knochenvolumen zu Osteoidvolumen bzw. Osteoidoberfläche [44, 45].

Anders als bei der Substitutionstherapie kann durch **Burosumab** somit **erstmalig langanhaltend** das **primäre Therapieziel**, eine **Serumphosphat-Konzentration** im unteren **Normbereich** (LLN: $\geq 2,5$ mg/dl), erlangt werden. Dadurch werden nicht nur die Knochenremodellierung, die Knochenqualität und das Muskelgewebe verbessert, sondern auch die Muskelkraft, die körperliche Aktivität und die Mobilität gesteigert. Die schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalzinosen oder Hyperparathyreoidismus, die häufig bei einer Phosphatsubstitution zu beobachten sind, treten dagegen nicht auf [36]. Insgesamt ist eine Behandlung mit Burosumab durch ein **ausgewogenes Nutzen-Risiko-Profil** gekennzeichnet und hat das Potenzial, den Krankheitsverlauf der XLH zu verändern.

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

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.

Aus der aktuellen Recherche ergaben sich im Vergleich zur Recherche des ersten Verfahrens zu Burosumab in der Indikation Erwachsene mit XLH keine neuen und relevanten Quellen zur Ermittlung und Bewertung der Prävalenz und Inzidenz.

Angaben zur Prävalenz aus epidemiologischen Studien

Carpenter (1997) aktualisiert das Wissen praktizierender Kinderärzte über die hypophosphatämischen Störungen, die bei Kindern auftreten können, und hebt dabei die XLH hervor [46]. 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. (2009) analysierten anhand einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie die Inzidenz und Prävalenz ernährungsbedingter und hereditärer Rachitisformen von 1985 – 2005 in Süddänemark [47]. Das Vorhandensein von einer eindeutigen persönlichen Identifikationsnummer (CPR-Nummer) ermöglicht es in Dänemark, personenbezogene Daten aus verschiedenen Registern und Krankenhausaufzeichnungen zu analysieren. Die Auswertung erfolgte ausschließlich für Kinder und basierte auf den medizinischen Registereinträgen. Patienten, die bei der Diagnose von XLH 15 Jahre oder älter waren, wurden nicht mit einbezogen. Insgesamt wurden 214 Kinder mit einer möglichen Diagnose für Rachitis identifiziert, wobei nur 16 Kinder eine hereditäre Rachitis aufwiesen. Unter diesen 16 Fällen war ein Kind mit Vitamin D-abhängiger Rachitis enthalten, so dass lediglich 15 Kinder eine diagnostizierte XLH hatten. Daraus ergibt sich für die süddänische Region eine Prävalenzrate von **4,8 Fälle je 100.000 Kinder** (< 15 Jahre). Die Studie war jedoch eher regional als national ausgelegt, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten während der Auswertungsjahre in das Gebiet ein- und aus dem Gebiet abwanderten, wodurch die Risikoeinschätzung möglicherweise verzerrt wird. Zur Identifizierung diente lediglich der Verdacht einer Rachitis. Daher ist diese epidemiologische Studie mit einem hohen Unsicherheitsrisiko behaftet.

Endo et al (2015). führten im Jahr 2010 eine landesweite epidemiologische Studie von FGF23-bezogenen hypophosphatämischen Erkrankungen in Japan durch, um die Prävalenz und das klinische Auftreten der Erkrankung zu klären [48]. Hierzu wurde ein Fragebogen an zufällig ausgewählte Krankenhäuser gesendet. Insgesamt wurden 36 Patienten identifiziert (Alter 0 – 7 Jahre), die 2009 wegen XLH im Krankenhaus behandelt wurden. In der Diskussion geben die Autoren an, dass in einer Geburtenkohorte von 1.000.000 Japanern schätzungsweise jährlich 50 neue Fälle von XLH auftreten. Dies entspricht 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. (2016) führten eine retrospektive Kohortenstudie in Norwegen durch. Diese berücksichtigte Kinder, die bis zum 31. Dezember 2009 nicht älter als 18 Jahre waren und bereits aufgrund von hereditären Hypophosphatämien in Krankenhäusern behandelt wurden. Die Anzahl der identifizierten Kinder wurde zusätzlich mit den Daten aus dem Patientenregister verglichen, in dem Kinder mit erblichen Hypophosphatämien unter dem ICD-10-Code E83.3 aufgeführt sind. Das Ziel dieser Studie war, die Prävalenz, die Genotypen, das phänotypische Spektrum, das Behandlungsansprechen und die Komplikationen der Behandlung in der norwegischen Bevölkerung von Kindern mit erblichen Hypophosphatämien zu erforschen [49]. Bis zum 31. Dezember 2009 wurden insgesamt 23 Kinder im Alter von 0 – 18 Jahren mit hereditärer Hypophosphatämie in Norwegen identifiziert, wobei 18 Kinder eine XLH hatten. Der Mutationsstatus des *PHEX*-Gens wurde durch eine Sequenzierung festgestellt. Aus den

Daten ergibt sich eine Prävalenzrate von **1 Erkrankungsfall auf 60.000 norwegische Kinder** (0 – 18 Jahre).

Hawley et al. (2020) evaluierte anhand einer retrospektiven Kohortenstudie über den Zeitraum von 1995 – 2016 die Prävalenz von XLH bei Kindern und Erwachsenen im Vereinigten Königreich [50]. 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 **13,3 Fällen je 1 Million Erwachsene und junge Erwachsene (≥ 16 Jahre)**. Beschränkt man die Prävalenz auf die nur „sehr wahrscheinlichen“ und „wahrscheinlichen Fälle“ ergibt dies **6,7 Fälle je 1 Million Erwachsene und junge Erwachsene (≥ 16 Jahre)**. Es handelt sich um die einzige epidemiologische Studie, in der auch die Prävalenz von Erwachsenen (inklusive jungen Erwachsenen) evaluiert wird.

Ausführliche Diskussion der Prävalenzangaben aus der Literatur

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

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus der Literatur

| Land/Region | Autor (Quelle) | Prävalenzrate XLH | Altersgruppen |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| USA | <i>Carpenter</i> [46] | 1 – 10 auf 100.000 Einwohner | alle |
| Dänemark | <i>Beck-Nielsen et al.</i> [47] | 4,8 auf 100.000 Kinder | 0 bis 15 Jahren |
| Japan | <i>Endo et al.</i> [48] | 5,0 auf 100.000 Einwohner | alle |
| Norwegen | <i>Rafaelsen et al.</i> [49] | 1,7 auf 100.000 Kinder | 0 bis 18 Jahren |
| Vereinigtes Königreich | <i>Hawley et al.</i> [50] | 0,67 – 1,33 100.000 Erwachsene | Erwachsene und junge Erwachsene (≥ 16 Jahre) |

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 Erwachsenen 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 Erwachsenen mit XLH herangezogen.

Die epidemiologische Studie von *Beck-Nielsen et al.* umfasst lediglich Kinder bis 15 Jahre [47]. Erwachsene 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. Es ergibt sich eine Prävalenzrate von **4,8 Fälle je 100.000** Kinder.

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 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. Erwachsene sind in dieser Studie nicht eingeschlossen. Es wurde eine Prävalenz von **1,7 Fälle je 100.000 Kinder** bestimmt [49].

Bei der epidemiologischen Studie, die durch *Hawley et al.* durchgeführt wurde, handelt es sich um die neueste Evidenz und um die einzige Studie, die spezifisch die Prävalenz von Erwachsenen mit XLH abbildet. Die von *Hawley et al.* ermittelte Prävalenz beträgt **0,67 – 1,33 Fälle je 100.000 junge Erwachsene (≥ 16 Jahre) und Erwachsene**. Als Grundlage dienen Daten aus der primären Gesundheitsversorgung. XLH-Patienten wurden anhand von zwei Methoden identifiziert. Die hohe Spezifität dieser Selektion zeigt sich auch anhand des Überschusses an weiblichen XLH-Patienten, der mit dem X-chromosomalen Vererbungsmuster der XLH übereinstimmt und bei keiner der anderen Untersuchungen berichtet wurde. Es könnte jedoch sowohl eine Unter- als auch Überschätzung vorliegen, da kein spezifischer Algorithmus für die Diagnose von XLH verwendet wurde. Die Diagnose konnte sowohl durch Klinikärzte, Krankenschwestern oder Verwaltungspersonal mit geringer oder keiner Ausbildung in dem Fachgebiet *Seltene Krankheiten* erhoben werden.

Angaben zur Prävalenz in öffentlichen Quellen

Zusätzlich zu der orientierenden Literaturrecherche wurde noch eine Recherche in öffentlichen Quellen durchgeführt.

Orpha.net

Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net), das von der Europäischen Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, nennt für die X-chromosomale Hypophosphatämie (ORPHA: 89936) zwei verschiedene Prävalenzraten [51]. Neben einer Prävalenzrate von **1:20.000**, wird zusätzlich eine Spanne von **1 – 9 Fällen je 1.000.000** Personen angegeben. 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 [52]. Hier wird ebenfalls eine Prävalenz von **1:20.000** angegeben, ohne jedoch die Quelle anzugeben. Da die Datengrundlage nicht bekannt ist, wird diese Angabe ebenfalls nicht zur Bestimmung der Prävalenz der XLH bei Erwachsenen 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* [53]. 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*-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 Erwachsenen 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 [54]. Ziel dieser Querschnittsanalyse war es, die 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. ICD-10-Codes wie z. B. E64.3 (Osteomalazie), die die Folgeerscheinungen der XLH bei Erwachsenen abdecken, wurden dagegen nicht berücksichtigt. Für das Jahr 2015 konnten anhand dieses Vorgehens in der Stichprobe insgesamt **129 Erwachsene** 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. Es ist daher nicht auszuschließen, dass ein Großteil der identifizierten Erwachsenen an anderen Grunderkrankungen litt, die sich anhand ähnlicher Symptome äußerten.

Im Gegensatz zur Analyse von *Hawley et al.* sind in den in Deutschland verfügbaren Routinedaten keine klinische Daten wie z. B. das Serumphosphat oder der *PHEX*-Mutationsstatus enthalten. Die Aussagekraft von Routinedatenanalysen hängt somit 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. Eine hohe Rate an Fehldiagnosen ist daher nicht ausgeschlossen. 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 Erwachsenen mit XLH herangezogen.

Zusammenfassung Prävalenz

Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur Prävalenz der XLH ist aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung stark limitiert. Die meisten verfügbaren Publikationen weisen darüber hinaus methodische Limitationen auf, beziehen sich nur auf Kinder mit XLH oder auf Kinder und Erwachsene, ohne jedoch zwischen diesen beiden Populationen zu differenzieren. Somit liegt im Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* mit der Untersuchung von *Hawley et al.* lediglich eine epidemiologische Studie vor, die spezifisch die Prävalenz im Erwachsenenalter abbildet und auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse beruht. Durch eine Kombination aus Read-Codes mit den entsprechenden Laborparametern kann von einer hohen Aussagesicherheit der Daten ausgegangen werden. Ein Expertengremium mit langjährigen Behandlern der XLH und spezifischer anderer hereditärer Hypophosphatämien haben die entsprechenden Read-Codes ausgewählt, ebenso die Laborparameter und zusätzlichen spezifischen Medikationen, die auf eine Behandlung einer XLH schließen lassen. Diese Vorgehensweise stellt die erste geeignete Untersuchung dar, die ausschließlich auf einer reinen Kombinationsmethodik beruht und die Datensätze von XLH-spezifischen Krankheitscodes und Laborparametern berücksichtigt. Da die Aussagesicherheit der übrigen Quellen durch verschiedene Aspekte beeinträchtigt wird, wird im Abschnitt 3.2.4 für die Herleitung des Anteils an Erwachsenen mit XLH in der GKV lediglich die von *Hawley et al.* ermittelte Prävalenzrate berücksichtigt. Diese Publikation wurde ebenfalls im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als einzige Quelle für die Herleitung des Anteils an *Erwachsenen mit XLH* in der GKV herangezogen [55]. Es ergibt sich somit eine Prävalenzrate von **0,67 – 1,33 Fälle je 100.000 Einwohner**.

Angaben zur Inzidenz

Es existiert lediglich eine Publikation, in der die Inzidenz von XLH bestimmt wird. Diese bezieht sich jedoch nur auf Kinder mit XLH. *Beck-Nielsen et al.* gibt eine Inzidenz von **3,9 Fällen je 100.000 Kindern** an [47].

Tabelle 3-4: Inzidenz der XLH aus publizierter Quelle

| Land/Region | Autor (Quelle) | Prävalenzrate XLH | Altersgruppen |
|-------------|--------------------------|---------------------|---------------|
| Dänemark | Beck-Nielsen et al. [47] | 3,9:100.000 Kindern | 0 – 11 Monate |

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 Unter- 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.

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 und keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

Tabelle 3-5: Prävalenz von XLH bei Erwachsenen innerhalb der nächsten fünf Jahren

| Jahr | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Prävalenz | 0,67 – 1,33 auf 100.000 |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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®) | 458 – 909 | 404 – 801 ^a |
| <p>a: Anzahl der GKV-Patienten aus Modul 3 A des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab in der Indikation <i>Erwachsene mit XLH</i> (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-588 [55]). Für die Bestimmung der Zielpopulation wurde, analog zum Beschluss des G-BA des 1. AMNOG-Verfahrens, ausschließlich die Publikation von <i>Hawley et al.</i> herangezogen [50]. Da sich seit der letzten Nutzenbewertung keine neuen relevanten Erkenntnisse ergeben haben, wird die anhand der Prävalenzrate abgeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 404 – 801 Patienten geschätzt.</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation umfasst die folgenden Schritte und ist in der Tabelle 3-7 zusammengefasst:

1. Berechnung der Prävalenz von Erwachsenen mit XLH in Deutschland
2. Berechnung des Anteils an Erwachsenen mit XLH, die Phosphat bereits für ≥ 1 Jahr erhalten haben und nicht auf die Substitutionstherapie ansprechen

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation

| Parameter | Gesamt | GKV | Begründung |
|---|------------------------|------------------------|--|
| <i>Erwachsene mit XLH</i> | 466 – 924 ^b | 410 – 814 ^b | Von der in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Literatur lässt sich eine Spanne von 0,67 – 1,33 Fälle je 100.000 Einwohner ableiten. |
| <i>Phosphat < 1 Jahr (1,6 %)</i> | n.b. ^a | n.b. ^a | Da nur von der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 genaue Daten zur Dauer der Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH vorliegen, wurden die Studiencharakteristika der Studienteilnehmer zur Bestimmung der Zielpopulation herangezogen [30]. Anhand dieser Quelle kann davon ausgegangen werden, dass ein kleiner Anteil der Erwachsenen mit XLH (1,6 %), die mit Phosphat therapiert werden, dieses bisher für weniger als 1 Jahr erhalten haben. Aufgrund der kurzen Therapiedauer kann bei dieser Teilpopulation das Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution nicht bestimmt werden. |
| Zielpopulation: Phosphat ≥ 1 Jahr (98,4 %) | 458 – 909 ^b | 404 – 801 ^b | 123 der 125 Erwachsenen (98,4 %) mit XLH aus der Studie UX023-CL303 wurden bereits für mind. 1 Jahr mit Phosphat therapiert. Keiner dieser XLH-Patienten spricht jedoch auf diese Substitutionstherapie an [30]. Da für diese Teilpopulation keine den Pathomechanismus beeinflussende Behandlungsoption zur Verfügung steht, stellt diese Teilpopulation die eigentliche Zielpopulation dar und ist für eine Burosumab-Therapie geeignet . |
| a: n.b. = nicht bestimmt b: Anhand aktueller Daten zur Bevölkerungszahl (Stand 2020) und Angaben aus dem Risikostrukturausgleich (Stand 2019) erhöht sich die Anzahl an Erwachsenen mit XLH in Deutschland geringfügig [56, 57]. Da seit der letzten Nutzenbewertung jedoch keine weitere relevante epidemiologische Studie identifiziert werden konnte, wird die Zielpopulation analog zum 1. AMNOG-Verfahren auf 404 – 801 XLH-Patienten geschätzt [58]. | | | |

Anzahl der Erwachsenen mit XLH in der GKV

Für die Berechnung der Bevölkerungszahl in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre wurde eine Abfrage über die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Zensus) „Deutschland, Stichtag, Altersjahre“ (Code 12411-0005) durchgeführt [56]. Insgesamt befinden sich unter der Gesamtbevölkerung (83.166.711 Kinder und Erwachsene, 2019) **69.488.809 Erwachsene (≥ 18 Jahre)**. Bezogen auf die zuvor bestimmte Spanne der Prävalenz, ergeben sich somit in der Gesamtbevölkerung in Deutschland **466 – 924 Erwachsene mit XLH**.

Da die Zielpopulation lediglich den Anteil der Erwachsenen mit XLH umfasst, die GKV-versichert sind, wurde zusätzlich die Prävalenz bezogen auf die GKV-Versicherten erwachsenen XLH-Patienten bestimmt. Die in diesem Abschnitt aufgeführte Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ (http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf) ermöglicht keine Unterteilung in

Altersklassen und wurde deshalb für die Prävalenzberechnungen nicht herangezogen. Stattdessen wurde die aktuelle Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs (<https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>) verwendet, in der eine Unterteilung anhand des Alters möglich ist [57]. Diese Quelle gibt an, dass aktuell **61.224.389 Erwachsene** (Stand 2018) in der GKV versichert sind. Es ergibt sich somit eine Spanne von **410 – 814 erwachsene XLH-Patienten**.

Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Für die Herleitung der Zielpopulation ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um Erwachsene mit XLH handelt, die **innerhalb eines Jahres nicht** auf eine **Phosphatsubstitution ansprechen** und die daher für eine Therapie mit Burosumab infrage kommen (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). Anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 kann davon ausgegangen werden, dass nahezu alle erwachsenen XLH-Patienten dieser Teilpopulation zuzuordnen sind. 125 der 134 Studienteilnehmer wurden vor Studienbeginn bereits mit Phosphat therapiert. Von diesen 125 Erwachsenen mit XLH erhielten 98,4 % (n = 123) Phosphat für mindestens **ein Jahr** und weisen dennoch schwerwiegende Folgeerkrankungen der XLH auf [30, 59]. Zudem liegt bei allen Studienteilnehmern die Serumphosphat-Konzentration, das primäre Therapieziel bei der XLH, trotz der Phosphatsubstitution unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl. Da die Zielpopulation lediglich Erwachsene mit XLH beinhaltet, die unter einer **Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres eine Progression** der Erkrankung aufweisen, kann angenommen werden, dass die zu erwartende Anzahl an therapiebedürftigen **Erwachsenen mit XLH** zwischen **404 – 801** in der GKV-Population beträgt [60]. Anhand der Daten des aktuellen Risikostrukturausgleichs vergrößert sich die Anzahl der XLH-Patienten in der Zielpopulation geringfügig im Vergleich zum 1. AMNOG-Verfahren (405 – 805 Erwachsene mit XLH) [58, 60]. Da jedoch seit der letzten Nutzenbewertung keine weitere relevante epidemiologische Studie identifiziert werden konnte, wird die Größe der Zielpopulation analog zum 1. AMNOG-Verfahren auf **404 – 801 XLH-Patienten** geschätzt [58].

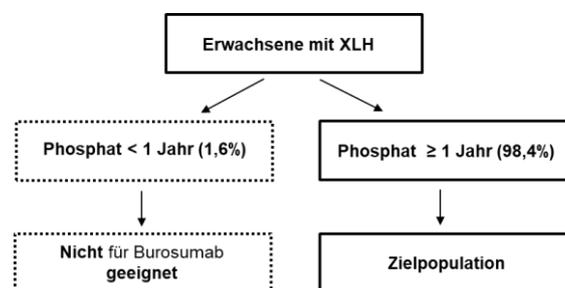


Abbildung 3-2: Übersicht der einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, liegt bisher nur eine Quelle vor, die detaillierte Rückschlüsse auf die Prävalenz bei Erwachsenen mit XLH ermöglicht [50]. Diese neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse deuten auf eine eher niedrige Prävalenzrate bei Erwachsenen mit XLH hin. In der Studie werden jedoch lediglich diagnostizierte XLH-Patienten

berücksichtigt. Erwachsene mit XLH, die dagegen eine weniger schwere Symptomatik aufweisen und möglicherweise deshalb noch nicht diagnostiziert wurden, werden dagegen nicht berücksichtigt. Aufgrund dessen kann eine Unterschätzung nicht ausgeschlossen werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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®) | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | beträchtlich | 404 – 801 ^a |
| <p>a: Anzahl der GKV-Patienten aus Modul 3 A des 1. AMNOG-Verfahrens zu Burosumab in der Indikation <i>Erwachsene mit XLH</i> (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-588 [55, 58]). Für die Bestimmung der Zielpopulation wurde, analog zum Beschluss des G-BA des 1. AMNOG-Verfahrens, ausschließlich die Publikation von <i>Hawley et al.</i> herangezogen [50, 55]. Da sich seit der letzten Nutzenbewertung keine neuen relevanten Erkenntnisse ergeben haben, wird die anhand der Prävalenzrate abgeleitete Anzahl an XLH-Patienten in der GKV auf 404 – 801 Patienten geschätzt.</p> | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Hierbei handelt es sich um die Erwachsenen mit XLH, die **innerhalb eines Jahres nicht** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**. Basierend auf den Daten der Studie UX023-CL303 ist davon auszugehen, dass **98,4 %** der symptomatischen und behandlungsbedürftigen Patienten bereits mit Phosphat vortherapiert sind und unter dieser Therapie innerhalb eines Jahres ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen [30]. Diese Annahme wird ebenfalls durch Kliniker gestützt. Bezogen auf die Prävalenz der GKV-Versicherten XLH-Patienten beträgt die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV daher **404 – 801 Erwachsene mit XLH**. Dieser Anteil stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung die eigentliche Zielpopulation dar.

Als Ausmaß des Zusatznutzens für **Erwachsene XLH-Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen**, wird aufgrund der bisher nicht erreichten Verbesserung der Symptomatik und fehlender gleichwertiger Behandlungsmöglichkeiten **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** 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 der Erkrankung und deren Ursache erfolgte anhand der Publikationen von Beck-Nielsen et al., Carpenter et al., Haffner et al., Imel et al., Lambert et al., Linglart et al. sowie Onishi et al. [1-5, 8, 9].

Um die Prävalenz und Inzidenz zu bestimmen, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE in PubMed durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 02.11.2021 mit folgenden Suchbegriffen statt:

((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. 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.
2. Imel E, Econs M (2012): Approach to the Hypophosphatemic Patient. *Clinical Endocrinology and Metabolism*; 97:696-706.
3. Onishi T, Umemura, S., Shintani, S., Ooshima, T. (2008): Phex mutation causes overexpression of FGF23 in teeth. *Archives of oral biology*; 53(2):99-104.
4. 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):1-25.
5. Carpenter TO (2000): Primary Disorders of Phosphate Metabolism. [Zugriff: 28.12.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279172/>.
6. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
7. Martin A, David V, Quarles LD (2012): Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological reviews*; 92(1):131-55.
8. Lambert A-S, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A (2019): X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*; 86(6):731-8.
9. 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*; 15:435-55.
10. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P (2020): Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*; 103S:154049.
11. Salcion A, Herrou J, Briot K (2021): Adult rheumatologic features, treatment and complications of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):606-11.
12. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, Taniguchi Y, Kobayashi H, Fukumoto S, et al. (2021): Incidence of complications in 25 adult patients with X-linked hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 106(9):e3682-e92.
13. Javid 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*;
14. 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. *Journal of the Endocrine Society*; 3(7):1321-34.
15. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P (2021): Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporosis International*:1-16.
16. Giannini S, Bianchi M, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi M (2021): Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporosis International*; 32:1937-49.

17. Ferizović N, Marshall J, Williams AE, Mughal MZ, Shaw N, Mak C, et al. (2020): Exploring the burden of X-linked hypophosphataemia: an opportunistic qualitative study of patient statements generated during a technology appraisal. *Advances in therapy*; 37(2):770-84.
18. Nguyen C, Celestin E, Chambolle D, Linglart A, Duplan M, Chaussain C, et al. (2021): Oral health-related quality of life in patients with X-linked hypophosphatemia: a qualitative exploration. *1(aop)*
19. 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*; 12:754084.
20. 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*; 29:1883-93.
21. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2016): Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung - Beratungsanforderung 2020-B-003.
23. 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/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf.
24. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381–8.
25. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) (2019): Commission de la transparence - burosumab. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.pdf.
26. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. (2016): Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *European journal of endocrinology*; 174(3):325-33.
27. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. (2018): Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *Journal of inherited metabolic disease*; 41(5):865-76.
28. Mills ES, Iorio L, Feinn RS, Duignan KM, Macica CM (2019): Joint replacement in X-linked hypophosphatemia. *Journal of orthopaedics*; 16(1):55-60.
29. Di Rocco F, Rothenbuhler A, Adamsbaum C, Bacchetta J, Pejin Z, Finidori G, et al. (2021): Orthopedic and neurosurgical care of X-linked hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*; 28(7):599-605.
30. 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).
31. Larson AN, Trousdale RT, Pagnano MW, Hanssen AD, Lewallen DG, Sanchez-Sotelo J (2010): Hip and knee arthroplasty in hypophosphatemic rickets. *The Journal of arthroplasty*; 25(7):1099-103.

32. Schnabel D (2020): Biopsychosoziales Betreuungskonzept für Kinder mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH). Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz; 63(7):813-20.
33. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MM, Kleinheinz J, Jung S (2019): Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. Head & face medicine; 15(1):1-9.
34. Simpson CA, Santoro AM, Carpenter TO, Insogna KL (2021): Serum Levels of Lipocalin Are Lower in Adolescents With X-Linked Hypophosphatemia. Journal of the Endocrine Society; 5(Suppl 1):A27.
35. Zhukouskaya VV, Rothenbuhler A, Colao A, Di Somma C, Kamenický P, Trabado S, et al. (2020): Increased prevalence of overweight and obesity in children with X-linked hypophosphatemia. Endocrine connections; 9(2):144-53.
36. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. Bone; 127:386-92.
37. McHenry CR, Mostafavi K, Murphy TA (2006): Tertiary hyperparathyroidism attributable to long-term oral phosphate therapy. Endocrine Practice; 12(3):294-8.
38. Crowley RK, Kilbane M, King TF, Morrin M, O'Keane M, McKenna MJ (2014): Hungry bone syndrome and normalisation of renal phosphorus threshold after total parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia: a case report. Journal of medical case reports; 8(1):1-5.
39. Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y (2017): Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia. Endocrine journal; 64(3):283-9.
40. Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO (1997): Cardiovascular abnormalities in patients with X-linked hypophosphatemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 82(8):2450-4.
41. Lecoq A-L, Trabado S, Schilbach K, Rothenbuhler A, Barosi A, Debza Y, et al. (2020): SUN-336 Obesity and Impaired Glucose Metabolism in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemia. Journal of the Endocrine Society; 4(Supplement_1):SUN-336.
42. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013): Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany. Bundesgesundheitsblatt; 56(5-6):678-86.
43. Theodore-Oklota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen C-Y, Skrinar A (2018): Qualitative research to explore the patient experience of X-linked hypophosphatemia and evaluate the suitability of the BPI-SF and WOMAC® as clinical trial end points. Value in Health; 21(8):973-83.
44. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. (2019): Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. Journal of Bone and Mineral Research; 34(12):2183-91.
45. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2019): UX023-CL304: An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
46. Carpenter TO (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatric Endocrinology; 44(2):443-66.

47. 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.
48. 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.
49. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes 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.
50. 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 & Metabolism*; 105(3):e871-e8.
51. Orpha net (2012): Hypophosphatämie, X-chromosomale. [Zugriff: 22.12.2021]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936.
52. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2016): Familial Hypophosphatemia. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypophosphatemia/>.
53. 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.
54. 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.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 (Neues Anwendungsgebiet: X chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre). [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4784/2021-04-15_AM-RL-XII_Burosumab_D-588_BAnz.pdf.
56. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (Stand: 07.12.2021): GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12411-0005) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1637006692752&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb>.
57. 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/>.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie bei Erwachsenen) –

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [Zugriff: 27.12.2021]. URL:
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4128/2020-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Burosumab_D-588.pdf.

59. 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*; 33(8):1383-93.
60. Kyowa Kirin GmbH (2022): Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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 3-21 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 3-9 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen und bei Erwachsenen, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen, hat der G-BA eine Phosphatsubstitution festgelegt [1].

Im Rahmen der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-003, verweist der G-BA zur Herleitung der zVT auf die einzige vorhandene Leitlinie (Studienklassifikation 1 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), welche sich allerdings nur auf die Therapie von Kindern mit XLH bezieht, auf die zugelassene Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschuss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V nach Anlage I der AM-RL sowie auf einen Consensus-Artikel zur Behandlung der XLH [2-4]. Anhand dieser Evidenz legte der G-BA für Erwachsene mit XLH als zVT eine Phosphatsubstitution fest [1].

Gemäß G-BA sind im Anwendungsgebiet von Crysvida[®] zur Behandlung der XLH Natriumglycerophosphat, Natriumphosphat, Phoxilium[®] 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 11.03.2020 (2020-B-003) ausgeführt hat, finden Natriumphosphat Braun, Natriumglycerophosphat-Ampullen sowie Phoxilium[®] keine Anwendung im Behandlungsalltag der XLH-Patienten, da es sich in allen Fällen um eine für die Behandlung der XLH ungeeignete Konzentration handelt. Weiterhin ist die Darreichungsform von einer Infusionslösung für XLH-Patienten ungeeignet, da diese mindestens 1x täglich eine Infusion erhalten müssten. Folglich stellen die genannten Arzneimittel keine Behandlungsmöglichkeiten für XLH-Patienten dar. Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten ausschließlich Kosten einer Substitutionstherapie mit oralem Phosphat aufgeführt.

Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) behandelt wird, um insbesondere das Auftreten einer Osteomalazie sowie deren Folgen zu verringern, um die Mundgesundheit der Patienten zu verbessern und um einen

sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Auch wenn der G-BA eine Substitution mit aktivem Vitamin D nicht als Teil der zVT benannt hat, so stellt diese gemäß der Evidenz, auf welche der G-BA zur Herleitung der zVT verwiesen hat, im Versorgungskontext eine regelmäßig empfohlene komplementäre Therapieoption dar. Daher werden in den folgenden Abschnitten neben den Kosten der Substitutionstherapie mit oralem Phosphat auch die Kosten einer Substitutionstherapie mit aktivem Vitamin D dargestellt.

Unabhängig von der komplementären Berücksichtigung einer Substitutionstherapie mit aktivem Vitamin D, folgt die Kyowa Kirin GmbH der Festsetzung der zVT durch den G-BA nicht. Wie bereits ausführlich in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 erläutert, sieht die Kyowa Kirin GmbH lediglich „best supportive care“ als alleinige zVT für erwachsene XLH-Patienten an. Folglich wird in den folgenden Abschnitten auch „best supportive care“ als zVT abgebildet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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.

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

Tabelle 3-9: 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Kontinuierlich: Einmal alle 4 Wochen | 13 | 1 Tag |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann | Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben | Patienten-individuell | 1 Tag |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent | Kontinuierlich: Täglich | 365 | 1 Tag |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Patienten-individuell | Patienten-individuell | Patienten-individuell |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.</p> <p>XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Burosumab (Crysvita®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) angewendet [5]. Bei der Indikation XLH handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation von Crysvita® [5]. Demnach wird Burosumab

kontinuierlich einmal alle vier 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 13 Behandlungszyklen à vier Wochen (= 365 Tage / 28 Tage), wobei Burosumab an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 13 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde: Phosphat und aktives Vitamin D

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 basieren auf den Fachinformationen von Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®][6, 7].

Demnach erfolgt die Behandlung mit Phosphat mehrmals täglich nach den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels. 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.

Die Behandlung mit Alfacalcidol erfolgt 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Best supportive care

Wie bereits erläutert, sieht die Kyowa Kirin GmbH „*best supportive care*“ (BSC) als alleinige zVT zur Behandlung der XLH bei Erwachsenen, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen, an. Die bestmögliche Behandlung von erwachsenen XLH-Patienten ist abhängig von den spezifischen Krankheitssymptomen und ist daher auf die individuellen Bedürfnisse eines jeden Patienten zugeschnitten. XLH-Patienten leiden an einem breiten Spektrum von Symptomen und Folgeerkrankungen, die unter anderem neben wiederholten chirurgischen Eingriffen lebenslange medikamentöse Begleittherapien erforderlich machen [8]. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, ist ein multimodales und multidisziplinäres Management der Krankheit erforderlich - dem entspricht eine BSC-Behandlung.

Da die Therapiemöglichkeiten im Rahmen der BSC-Behandlung die zugrunde liegende Krankheitsursache nicht behandeln und mit diesen daher nur eine temporäre Verbesserung der Symptome angestrebt werden kann, kann die BSC-Behandlung in ihrer Dauer und der spezifischen Art patientenindividuell variieren. Häufig werden die in Tabelle 3-10 dargestellten repräsentativen Therapiemöglichkeiten für die symptomatische Behandlung von erwachsenen

XLH-Patienten über Jahre hinweg angewendet. Eine allgemeine und universelle Behandlungsmethode oder -dauer kann jedoch nicht bestimmt werden.

Tabelle 3-10: Beispielhaftes Management zur Behandlung des Krankheitsbilds von erwachsenen XLH-Patienten und zur Behandlung der Anzeichen und Symptome der XLH

| Symptom / Komplikation | Behandlungsart | Behandlungsoption |
|--|--------------------------|---|
| Muskuloskelettal | | |
| Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Gelenkschwellungen | Arzneimittel | Nichtsteroidale Antirheumatika und Opiode |
| | Schmerztherapie | Ambulant und stationär |
| Eingeschränkte Mobilität | Heilmittel | Physiotherapie |
| | Hilfsmittel | Orthesen, Krücken, Gehhilfen, Rollstuhl, Rollator |
| | Pflegeleistungen | Häusliche Krankenpflege |
| Kardiovaskulär | | |
| Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie | Arzneimittel | ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika und Calciumantagonisten |
| Dental | | |
| Infektionen | Arzneimittel | Antibiotika |
| Diverse dentale Beeinträchtigungen | Zahnärztliche Behandlung | Fissurenversiegelung zur Karies-Prophylaxe, Parodontosebehandlungen, Exaktion von Erwachsenenzähnen, Zahnersatz, Zahnimplantate und Wurzelkanalbehandlungen |
| Dysgnathie | Stationäre Behandlung | Orthodontische Therapie |
| Metabolisch | | |
| Hyperparathyreoidismus | Arzneimittel | Calcimimetikum |
| | Stationäre Behandlung | Teilweise / vollständige Parathyreoidektomie |
| Diabetes mellitus Typ 2 | Arzneimittel | Insulin, Metformin, GLP-1-Analoga, SGLT2-Hemmer, DPP-4-Hemmer |
| Adipositas | Arzneimittel | GLP-1-Analoga, Lipasehemmer |
| | Konservative Behandlung | Multimodale Therapieprogramme |
| | | Digitale Gesundheitsanwendungen |
| Stationäre Behandlung | Bariatrische Chirurgie | |
| Renal | | |
| Hyperkalzurie | Arzneimittel | Hydrochlorothiazid |
| Nephrokalzinose und Nephrolithiasis | Arzneimittel | Hydrochlorothiazid |
| | Ambulante Behandlung | Dialyse |
| Psychiatrisch | | |
| Depression und Fatigue | Arzneimittel | Antidepressiva |
| | Psychotherapie | Ambulant |
| | | Digitale Gesundheitsanwendungen |

| Symptom / Komplikation | Behandlungsart | Behandlungsoption |
|--|-----------------------|---|
| Skelettal | | |
| Skelettdeformationen und (Pseudo-) Frakturen | Stationäre Behandlung | (Korrektur-)Osteotomie, Frakturfixierung, insbesondere intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierung |
| Arthrose, Gelenkschäden und Osteophyten | | Endoprothesen, insbesondere für Knie und Hüfte |
| Spinalkanalstenose | | Laminektomie |
| Otal | | |
| Hörverlust und Tinnitus | Hilfsmittel | Hörhilfen, Tubes |
| | Psychotherapie | Digitale Gesundheitsanwendungen |
| Quellen: [3, 9-27] | | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Kontinuierlich: Einmal alle 4 Wochen | 13 Tage |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann | Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben | 365 Tage |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent | Kontinuierlich: Täglich | 365 Tage |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Patientenindividuell | Patientenindividuell |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.</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 3-12 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 Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | 13 Tage | 80 mg (\cong 2 DSF à 30 mg + 1 DSF à 20 mg) | 1.040 mg (\cong 26 DSF à 30 mg + 13 DSF à 20 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann | 365 Tage | 3.061 mg – 4.897,6 mg (\cong 5 – 8 Tabletten à 612,2 mg) | 1.117.265 mg – 1.787.624 mg (\cong 1.825 – 2.920 Tabletten à 612,2 mg) |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent | 365 Tage | 1 µg – 3 µg (\cong 1 – 3 WKA à 1 µg) | 365 µg – 1.095 µg (\cong 365 – 1.095 WKA à 1 µg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Patientenindividuell | Patientenindividuell | Patientenindividuell |
| <p>a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.</p> <p>XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie; DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12 wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [5-7]. 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 3-12 wurden der Fachinformation von Crysvida[®] entnommen [5].

Die empfohlene Dosis Burosumab beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal alle vier Wochen. Die Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden. Die maximale Dosis beträgt 90 mg. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen in Höhe von 77,0 kg gemäß Mikrozensus 2017 ergibt sich – gerundet auf die nächsten 10 mg – ein durchschnittlicher Verbrauch von 80 mg ($= \min[1 \text{ mg/kg} \times 77,0 \text{ kg} \approx 80 \text{ mg}; 90 \text{ mg}]$) Burosumab pro Patient pro Gabe [28]. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 30 mg Injektionslösung und einer Durchstechflasche à 20 mg Injektionslösung.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 1.040 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 80 \text{ mg}$) Burosumab pro Patient. Dies entspricht 26 Durchstechflaschen à 30 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 2 \text{ Durchstechflaschen à } 30 \text{ mg}$) und 13 Durchstechflaschen à 20 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Durchstechflasche à } 20 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde: Phosphat und aktives Vitamin D

Die Angaben zum Verbrauch von Phosphat in Tabelle 3-12 wurden der Fachinformation von Reducto[®]-spezial entnommen [6].

Die empfohlene Dosis Phosphat beträgt 5 bis 8 Tabletten pro Tag, entsprechend 3.061 mg ($= 5 \times 1 \text{ Tablette à } 612,2 \text{ mg}$) bis zu 4.897,6 mg ($= 8 \times 1 \text{ Tablette à } 612,2 \text{ mg}$) Phosphat, verteilt auf mehrere Einzeldosen.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 1.117.265 mg ($= 365 \text{ Behandlungstage} \times 3.061 \text{ mg}$) bis zu 1.787.624 mg ($= 365 \text{ Behandlungstage} \times 4.897,6 \text{ mg}$) Phosphat pro Patient. Dies entspricht 1.825 Tabletten à 612,2 mg ($= 365 \text{ Behandlungstage} \times 5 \text{ Tabletten à } 612,2 \text{ mg}$) bis zu 2.920 Tabletten à 612,2 mg ($= 365 \text{ Behandlungstage} \times 8 \text{ Tabletten à } 612,2 \text{ mg}$).

Die Angaben zum Verbrauch von aktivem Vitamin D in Tabelle 3-12 wurden der Fachinformation von Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [7].

Die empfohlene Dosis an aktivem Vitamin D beträgt 1 µg bis zu 3 µg pro Tag. Somit wird in der unteren Dosierungsspanne 1 Weichkapsel à 1 µg benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden 3 Weichkapseln à 1 µg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 365 µg (= 365 Behandlungstage × 1 µg) bis zu 1.095 µg (= 365 Behandlungstage × 3 µg) an aktivem Vitamin D pro Patient. Dies entspricht 365 Weichkapseln à 1 µg (= 365 Behandlungstage × 1 Weichkapsel à 1 µg) bis zu 1.095 Weichkapseln à 1 µg (= 365 Behandlungstage × 3 Weichkapseln à 1 µg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Best supportive care

Die gezielte zVT von Burosumab für Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen, stellt alleinig die entsprechende BSC dar. Die Anwendung von BSC hängt von der Präsentation der XLH sowie den vorhandenen Krankheitssymptomen ab, die in ihrer Schwere und spezifischen Art patientenindividuell stark variieren können. Daher ist der konkrete jährliche Verbrauch an BSC pro Patient nicht sinnvoll darstellbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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®, 20 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654855 AVP: 6.261,49 € | 6.259,72 € [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 | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | |
| 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] |
| Aktives Vitamin D ^c (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Alfacalcidol HEXAL® 1 µg, Weichkapseln, 100 Stück 1 µg, PZN: 09122549 FB: 96,81 € | 95,04 € [1,77 € ^a] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | |
| Best supportive care | Patientenindividuell | Patientenindividuell |
| Stand Lauer-Taxe: 15.01.2022 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 15.01.2022 entnommen. Tabelle 3-13 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 zVT 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 3-13 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Crysvita[®] Durchstechflasche 20 mg/ml (PZN: 13654855)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 5.100,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (20 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 6.261,49 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [29]. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ist bereits im Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) berücksichtigt. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 6.259,72 € (= 6.261,49 € - 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, die vom G-BA festgelegt wurde: Phosphat und aktives Vitamin D*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 €).

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

Für Alfacalcidol ist ein Festbetrag nach § 35 SGB V festgesetzt worden. Dieser beträgt 96,81 € für eine Packung mit 100 Weichkapseln in der Wirkstärke 1 µg. 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 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Best supportive care

Die Kosten für BSC sind mit Hilfe von Tabelle 3-13 nicht sinnvoll darstellbar.

Stattdessen werden in Tabelle 3-14 repräsentative Therapiekosten für BSC aufgeführt, welche im Rahmen der Behandlung von symptomatischen erwachsenen XLH-Patienten anfallen, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen. Dabei werden basierend auf den Ausführungen in Abschnitt 3.2.2 zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung und der systematischen Aufstellung in Tabelle 3-10 Kosten für die Behandlung von Symptomen und Komplikationen bezogen auf acht verschiedene Krankheitsgebiete betrachtet.

Tabelle 3-14: Repräsentative Angaben der Kosten für BSC von Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen

| Symptom / Komplikation | Behandlungsart | Behandlungsoption | Kosten(-spanne) |
|--|---|--|------------------------------------|
| Muskuloskelettal | | | |
| Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Gelenkschwellungen | Arzneimittel | Nichtsteroidale Antirheumatika | 70,96 € – 163,26 € ^a |
| | | Opioide | 334,05 € – 852,93 € |
| | <i>Spanne:</i> | | 70,96 € – 852,93 € |
| | Schmerztherapie | Ambulant | 890,96 € – 1.347,92 € |
| | | Stationär | 4.006,50 € – 5.695,06 € |
| <i>Spanne:</i> | | 890,96 € – 5.695,06 € | |
| Eingeschränkte Mobilität | Heilmittel | Physiotherapie | 1.393,15 € – 4.179,46 € |
| | Hilfsmittel | Orthesen, Krücken, Gehhilfen, Rollstuhl, Rollator | Nicht quantifizierbar ^a |
| | Pflegeleistungen | Häusliche Krankenpflege | Nicht quantifizierbar ^a |
| Kardiovaskulär | | | |
| Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie | Arzneimittel | ACE-Hemmer | 43,51 € – 49,79 € |
| | | Betablocker | 52,30 € – 67,34 € |
| | | Diuretika | 53,07 € |
| | | Calciumantagonisten | 45,66 € – 48,55 € |
| | <i>Spanne (bis zu Vierfachkombination):</i> | | 43,51 € – 218,75 € |
| Dental | | | |
| Infektionen | Arzneimittel | Antibiotika | 31,57 € |
| Diverse dentale Beeinträchtigungen | Zahnärztliche Behandlung | Fissurenversiegelung zur Karies-Prophylaxe, Parodontosebehandlungen, Extraktion von Erwachsenenzähnen, Zahnersatz /-implantate und Wurzelkanalbehandlungen | Nicht quantifizierbar ^a |
| Dysgnathie | Stationäre Behandlung | Orthodontische Therapie | 5.339,06 € – 9.505,00 € |
| Metabolisch | | | |
| Hyperparathyreoidismus | Arzneimittel | Calcimimetikum | 377,64 € |
| | Stationäre Behandlung | Teilweise / vollständige Parathyreoidektomie | 3.489,58 € – 4.961,50 € |
| Diabetes mellitus Typ 2 | Arzneimittel | Insulin | 429,09 € |
| | | Metformin | 70,20 € |
| | | GLP-1-Analoga | 1.175,07 € – 1.636,96 € |
| | | SGLT2-Hemmer | 584,56 € – 660,03 € |
| | | DPP-4-Hemmer | 378,22 € – 506,12 € |
| | <i>Spanne (bis zu Dreifachkombination):</i> | | 70,20 € – 2.136,25 € |

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

| Symptom / Komplikation | Behandlungsart | Behandlungsoption | Kosten(-spanne) |
|--|-------------------------|---|------------------------------------|
| Adipositas | Arzneimittel | GLP-1-Analoga, Lipasehemmer | Nicht quantifizierbar ^a |
| | Konservative Behandlung | Multimodale Therapieprogramme | 785,00 € – 2.022,00 € ^b |
| | | Digitale Gesundheitsanwendungen | 1.999,20 € |
| | <i>Spanne:</i> | | 785,00 € – 2.022,00 € |
| Stationäre Behandlung | Bariatrische Chirurgie | 6.201,90 € – 6.844,01 € | |
| Renal | | | |
| Hyperkalzurie | Arzneimittel | Hydrochlorothiazid | 53,07 € |
| Nephrokalzinose und Nephrolithiasis | Arzneimittel | Hydrochlorothiazid | 53,07 € |
| | Ambulante Behandlung | Dialyse | 20.933,64 € – 25.508,02 € |
| Psychiatrisch | | | |
| Depression und Fatigue | Arzneimittel | Antidepressiva | 87,78 € – 303,75 € |
| | Psychotherapie | Ambulant | 884,56 € – 8.974,77 € |
| | | Digitale Gesundheitsanwendungen | 249,00 € – 540,00 € |
| | <i>Spanne:</i> | | 249,00 € – 8.974,77 € |
| Skelettal | | | |
| Skelettdeformationen und (Pseudo-) Frakturen | Stationäre Behandlung | (Korrektur-)Osteotomie, Frakturfixierung, insbesondere intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierung | 3.981,55 € – 20.689,96 € |
| | | Endoprothesen, insbesondere für Knie und Hüfte | 10.592,75 € – 16.541,60 € |
| | | Laminektomie | 6.820,46 € – 23.549,17 € |
| Arthrose, Gelenkschäden und Osteophyten | | | |
| Spinalkanalstenose | | | |
| Otal | | | |
| Hörverlust und Tinnitus | Hilfsmittel | Hörhilfen, Tubes | Nicht quantifizierbar ^a |
| | Psychotherapie | Digitale Gesundheitsanwendungen | 815,88 € |
| Summe: | | | 62.227,66 € – 133.207,32 € |
| a: Eingeschränkte Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung | | | |
| b: Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung auf Einzelfallantrag | | | |

Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen von BSC anfallen, wurden aus der GKV-Perspektive abgebildet. Grundlage bilden, wie oben ausführlich beschrieben, die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Bei festbetragsregulierten Arzneimitteln wurde der zugehörige Festbetrag auf Basis des AVP angesetzt. Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge wurden der Lauer-Taxe zum

15.01.2022 entnommen. Die Verbräuche wurden mit Hilfe der jeweiligen *Daily Defined Dosis* (DDD) bestimmt und über einen Zeitraum von einem Jahr betrachtet [30].

Kosten für ambulante Leistungen wurden basierend auf den Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für das 1. Quartal 2022 erfasst [31].

Kosten für stationäre Leistungen wurden mit Hilfe des aG-DRG-Systems abgebildet. Ausgehend vom aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2022, dem aktuell verfügbaren Bundesbasisfallwert (für 2021) in Höhe von 3.747,98 €, dem aktuell verfügbaren Pflegeentgeltwert (für 2021) in Höhe von 163,09 € sowie unter Annahme der mittleren Verweildauer je *Diagnosis Related Group* (DRG) wurden die Kostenpositionen berechnet [32].

Kosten für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) wurden dargestellt, sofern die zutreffende DiGA im DiGA-Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gelistet ist [33]. Im DiGA-Verzeichnis aufgeführte DiGA können von Ärzten und Psychotherapeuten verordnet werden und die Kosten für die DiGA werden von der GKV erstattet.

GKV-Kosten für die Behandlung von muskuloskelettalen Symptomen / Komplikationen

Die Folgeerkrankungen der XLH gehen mit starken Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Gelenkschwellungen einher. Zur Kompensation des Schmerzes nehmen Patienten mit XLH regelmäßig Schmerzmittel ein [9]. Dabei kommen sowohl nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Diclofenac, Paracetamol) als auch Opioide (z. B. Tramadol, Morphin) zum Einsatz, welche Kosten von bis zu 852,93 € für die GKV verursachen [10, 11]. Anhaltende Schmerzen können zudem mit Hilfe einer ambulanten Schmerztherapie (z. B. GOP 30700, 30702, 30704, 30706, 30708 und 35110 des EBM) oder einer multimodalen stationären Schmerztherapie (z. B. DRG I42A, I42B) behandelt werden. Dies kann Kosten in Höhe von 890,96 € – 5.695,06 € verursachen. Weiterhin führen die anhaltenden Schmerzen zu erheblichen Einschränkungen der körperlichen Mobilität [9]. Um die körperliche Mobilität zu verbessern, kann regelmäßige ambulante Physiotherapie angezeigt sein, die zu Kosten in Höhe von 1.393,15 € – 4.179,46 € führt (z. B. Abrechnung über Position X0501 der Anlage 2 zum Vertrag nach § 125 Absatz 1 SGB V über die Versorgung mit Leistungen der Physiotherapie) [12]. Darüber hinaus können Patienten mit XLH auf Hilfsmittel (z. B. Orthesen, Krücken, Gehhilfen, Rollstuhl, Rollator) und Unterstützung durch häusliche Krankenpflege nach § 37 SGB V angewiesen sein. Da letztere Leistungen nur eingeschränkt von der GKV erstattet werden, ist eine Quantifizierung der Kosten jedoch nicht möglich.

Die erheblichen Einschränkungen in der körperlichen Mobilität, die XLH-Patienten im Laufe ihres Lebens erfahren, können nicht zuletzt in einem teilweisen oder sogar in einem vollständigen Verlust der Arbeitsfähigkeit resultieren. Dies führt zu einer zusätzlichen Belastung der Sozialsysteme.

GKV-Kosten für die Behandlung von kardiovaskulären Symptomen / Komplikationen

XLH-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie auf [13]. Im Rahmen einer symptomatischen Therapie können ACE-Hemmer (z. B. Enalapril,

Lisinopril, Ramipril), Betablocker (z. B. Bisoprolol, Metoprolol), Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) sowie Calciumantagonisten (z. B. Amlodipin, Nitrendipin) zum Einsatz kommen [11]. Dabei entstehen Kosten in Höhe von 43,51 € – 218,75 € für die GKV.

GKV-Kosten für die Behandlung von dentalen Symptomen / Komplikationen

Mit der XLH geht regelhaft eine schlechte Zahngesundheit einher [3, 9, 14, 15]. Es kann zu Infektionen kommen, die mit Antibiotika (z. B. Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol) behandelt werden müssen. Die Gabe von Antibiotika resultiert in Kosten in Höhe von 31,57 € für die GKV. XLH-Patienten erfahren zudem diverse dentale Beeinträchtigungen, die zahnärztliche Behandlungen wie z. B. Fissurenversiegelungen zur Karies-Prophylaxe, regelmäßige Parodontosebehandlungen, Extraktion von Erwachsenenzähnen, Zahnersatz /-implantate und Wurzelkanalbehandlungen nach sich ziehen [3]. Da zahnärztliche Leistungen nur eingeschränkt von der GKV erstattet werden, ist eine Quantifizierung der Kosten für diese Behandlungsoptionen nicht möglich. Weiterhin leiden XLH-Patienten vermehrt an Dysgnathie, die mit Hilfe operativer, kieferchirurgischer Umstellungsverfahren (z. B. DRG D28Z, D04A) behandelt werden kann. Dabei können Kosten von 5.339,06 € – 9.505,00 € für die GKV entstehen [15].

GKV-Kosten für die Behandlung von metabolischen Symptomen / Komplikationen

XLH-Patienten leiden häufig an den schwerwiegenden therapieassoziierten Folgeerkrankungen, die mit einer langjährigen Phosphatsubstitution einhergehen. So entwickeln viele Patienten einen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus. Um Folgekomplikationen zu vermeiden, wird neben einer medikamentösen Therapie mit einem Calcimimetikum (z. B. Cinacalcet) eine teilweise oder vollständige Parathyreoidektomie (z. B. DRG K06D, K06B) durchgeführt, die unter Umständen mehrfach wiederholt werden muss [3, 16]. Dies führt zu Kosten in Höhe von 377,64 € für die medikamentöse Therapie und 3.489,58 € – 4.961,50 € für die operativen Eingriffe. Zudem leiden XLH-Patienten vermehrt an Diabetes mellitus Typ 2, was die Gabe von Insulin, Metformin, GLP-1-Analoga (z. B. Dulaglutid, Liraglutid), SGLT2-Hemmern (z. B. Dapagliflozin, Empagliflozin) und DDP-4-Hemmern (z. B. Vildagliptin, Sitagliptin) erforderlich machen kann. Dies resultiert in Kosten von 70,20 € – 2.136,25 € für die GKV. XLH-Patienten weisen weiterhin ein erhöhtes Adipositas-Risiko auf [17, 18, 27]. Adipositas kann auf Basis verschiedener Therapieansätze behandelt werden. Während eine medikamentöse Behandlung, bestehend aus GLP-1-Analoga und Lipasehemmern eine grundsätzliche Option darstellt, werden die Kosten jedoch nicht von der GKV erstattet. Multimodale Therapieprogramme (z. B. M.O.B.I.L.I.S, DOC WEIGHT, AdiPosiFit, Leipziger Adipositasmanagement) und digitale Gesundheitsanwendungen (z. B. Zonadio) stellen konservative Behandlungsoptionen dar, die zu Kosten in Höhe von 785,00 € – 2.022,00 € führen. Der Einsatz bariatrischer Chirurgie (z. B. DRG K04Z, K07A) resultiert in Kosten von 6.201,90 € – 6.844,01 €.

GKV-Kosten für die Behandlung von renalen Symptomen / Komplikationen

Als Folgeerkrankung der langjährigen Phosphatsubstitution kann es zu einer Hyperkalzurie kommen, wobei die Symptome durch die Gabe von Hydrochlorothiazid gelindert werden können [9, 19]. Dies verursacht Kosten in Höhe von 53,07 € für die GKV. Weiterführend wären die Nephrolithiasis und Nephrokalzinosen als Folgeerkrankungen (einer Hyperkalzurie) zu nennen

[3]. Die Gabe von Hydrochlorothiazid verschafft entsprechend auch hier Abhilfe [9]. Zusätzlich können XLH-Patienten dialysepflichtig werden (z. B. Hämodialyse 3x wöchentlich: GOP 13591, 13600, 40823). Dies führt zu Kosten in Höhe von 20.933,64 € – 25.508,02 €.

GKV-Kosten für die Behandlung von psychiatrischen Symptomen / Komplikationen

Die Folgeerkrankungen der XLH gehen mit starken Schmerzen und Steifheit einher, was bei XLH-Patienten wiederum Depressionen und Fatigue auslösen kann [9]. Das hohe Ausmaß an Schmerzen kann die regelmäßige Einnahme von Antidepressiva (z. B. Citalopram, Venlafaxin) erfordern, was Kosten in Höhe von 87,78 € – 303,75 € verursacht [9]. Ergänzend kann eine ambulante Psychotherapie (z. B. GOP 35151, 35150, 35421, 35543, 35549, 35152, 35130) oder der Einsatz digitaler Gesundheitsanwendungen (z. B. Novego, Selfapy) geboten sein, deren Anwendung in Kosten von 249,00 € – 8.974,77 € resultiert.

GKV-Kosten für die Behandlung von skelettalen Symptomen / Komplikationen

Die bei XLH-Patienten notwendigen operativen Maßnahmen zielen überwiegend auf die stark ausgeprägten Skelettdeformationen ab [9, 20-22]. Zudem treten bei XLH-Patienten vermehrt (Pseudo-)Frakturen auf [22]. Die (Pseudo-)Frakturen treten dabei überwiegend in den unteren Extremitäten auf, können aber auch die Hüfte, die Handgelenke, die Finger, die Lendenwirbelsäule, die Rippen und Schultern sowie die Unterarme betreffen. Infolgedessen sind häufig chirurgische Eingriffe, wie eine (Korrektur-)Osteotomie, intramedulläres Klammern und Nageln sowie externe Frakturfixierungen notwendig (z. B. DRG I13G, I08A), die Kosten in Höhe von 3.981,55 € – 20.689,96 € verursachen können [9, 10]. Bedingt durch den Phosphatmangel und die ausgeprägten Skelettdeformationen treten frühzeitig degenerative Erkrankungen der Knochen auf [3, 9, 12, 21-23]. Um das Ausmaß der Arthrose und auftretender Osteophyten zu lindern, kommen Knie- und Hüftendoprothesen (z. B. I44A, I05A) zum Einsatz, welche zu Kosten in Höhe von 10.592,75 € – 16.541,60 € führen [21, 23-25]. Als weitere Komplikation können Spinalkanalstenosen auftreten [26]. Um die Einengung des Wirbelkanals und die damit verbundenen starken Schmerzen zu beheben, kommen Laminektomien (z. B. DRG I10C, I09B) zum Einsatz, die Kosten in Höhe von 6.820,46 € – 23.549,17 € für die GKV verursachen [20].

GKV-Kosten für die Behandlung von otalen Symptomen / Komplikationen

Bei erwachsenen XLH-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Hörverlust und Tinnitus [3]. Da Hilfsmittel, wie z. B. Hörhilfen und Tubes, jedoch nur eingeschränkt von der GKV erstattet werden, ist eine Quantifizierung der Kosten an dieser Stelle nicht möglich. Der Einsatz von digitalen Gesundheitsanwendungen zur Behandlung des Tinnitus (DiGA Kalmeda) verursacht Kosten in Höhe von 815,88 €.

Mangels der Verfügbarkeit von Versorgungsdaten für erwachsene XLH-Patienten wurde eine ungewichtete Kostenspanne über die verschiedenen Behandlungsoptionen im Rahmen von BSC gebildet. Dies resultiert in GKV-Kosten in Höhe von insgesamt 62.227,66 € – 133.207,32 €, die im Rahmen der Behandlung von symptomatischen erwachsenen XLH-Patienten anfallen, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen.

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

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-12 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-13 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 Packungen². 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.

² 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

Tabelle 3-15: 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 Jahre ^c |
|---|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung | Crysvita®, 20 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654855 AVP: 6.261,49 € | 6.259,72 € | 13 DSF (13 Packungen) | 81.376,36 € |
| | Crysvita® 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 9.387,03 € | 9.385,26 € | 26 DSF (26 Packungen) | 244.016,76 € |
| <i>Summe Burosumab</i> | | | | 325.393,12 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Reducto®-spezial, überzogene Tabletten, 100 Stück 612,2 mg, PZN: 04504447 AVP: 23,98 € | 21,92 € | 1.825 – 2.920 Tabletten (18,25 – 29,2 Packungen) | 400,04 € – 640,06 € |
| Aktives Vitamin D ^d (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Alfacalcidol HEXAL® 1 µg, Weichkapseln, 100 Stück 1 µg, PZN: 09122549 FB: 96,81 € | 95,04 € | 365 – 1.095 WKA (3,65 – 10,95 Packungen) | 346,90 € – 1.040,69 € |
| <i>Spanne Phosphat + aktives Vitamin D</i> | | | | 746,94 € – 1.680,75 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | |
| Best supportive care | Patientenindividuell | Patientenindividuell | Patientenindividuell | Patientenindividuell |
| <p>a: Vgl. Tabelle 3-13</p> <p>b: Vgl. Tabelle 3-12</p> <p>c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen</p> <p>d: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.</p> <p>PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel</p> | | | | |

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 3-16 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 3-16: 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent. | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Nicht zutreffend | - | - |
| a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D. | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 [5]. 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 [6]. 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 [7]. Da die zuvor aufgeführten Untersuchungen jeweils auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zVT 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 [5-7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: 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 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent. | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Nicht zutreffend | - |
| a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D. | | | |

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 [34].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab sowie den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [5-7]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-19 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [35].

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 3-19 und Tabelle 3-20).

Tabelle 3-19: 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 3-20: 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 | 13 | 923,00 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Entfällt | - | - | - | - |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Entfällt | - | - | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | | |
| Best supportive care | Nicht zutreffend | - | - | - | - |
| a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D. | | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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.

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

Tabelle 3-21: 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. Patientengruppe | 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 | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | 325.393,12 € | - | 923,00 € | 326.316,12 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde | | | | | |
| Phosphat (Reducto®-spezial) Tabletten | Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. | 400,04 € – 640,06 € | - | - | 400,04 € – 640,06 € |
| Aktives Vitamin D ^a (Alfacalcidol HEXAL®) Weichkapseln | Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent. | 346,90 € – 1.040,69 € | - | - | 346,90 € – 1.040,69 € |
| <i>Summe Phosphat + Vitamin D</i> | | 746,94 € – 1.680,75 € | - | - | 746,94 € – 1.680,75 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird | | | | | |
| Best supportive care | Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphat-substitution mit aktivem Vitamin D ansprechen | Patienten-individuell | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Patienten-individuell |
| Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. a: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D. 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 für folgende Indikation zugelassen:

„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.“[5]

Es muss jedoch beachtet werden, dass in dem Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* zwischen zwei Teilpopulationen unterschieden wird, wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 detailliert erläutert:

1. Teilpopulation

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

2. Teilpopulation

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

Anhand der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 kann davon ausgegangen werden, dass nahezu alle Erwachsenen mit symptomatischer XLH der 2. Teilpopulation zuzuordnen sind und der Anteil an Erwachsenen, die auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, verschwindend gering ist. Eine Burosumab-Behandlung wird für die **2. Teilpopulation Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen** angestrebt.

Für erwachsene XLH-Patienten existierte bis zur Zulassung von Burosumab am 30.09.2020 keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption, sodass aufgrund fehlender Therapieoptionen neben teils schweren Operationen eine rein symptomatische Therapie erfolgte. Die lebenslangen Beeinträchtigungen im Alltag werden dadurch jedoch nicht gelindert. Die hierfür festgelegte zVT lautet somit „*best supportive care*“.

Symptomatische XLH-Patienten

Für die symptomatischen XLH-Patienten kommt grundsätzlich entweder eine Substitutionstherapie mit Phosphat oder eine Burosumab-Behandlung in Frage. Unterschieden wird dies anhand des Ansprechens bzw. Nichtansprechens auf eine Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres. Die Zielkriterien für ein Ansprechen sind:

- **Primäres Therapieziel:** Erreichen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von $\geq 2,5$ mg/dl [1, 36]
- **Verbesserung von klinischen Symptomen:** Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne, osteoartikuläre Symptome, Heilen von Frakturen/Pseudofrakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen [3, 11, 37-40]

1. Teilpopulation: Erwachsene, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen

Hierbei handelt es sich um symptomatische erwachsene XLH-Patienten, die unter einer Phosphatsubstitution innerhalb **eines Jahres** das **primäre Therapieziel**, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich, **erlangen** und bei denen sich unter der Substitutionstherapie eine **Verbesserung der klinischen Symptome** zeigt. Diese Patienten eignen sich grundsätzlich für eine **Phosphatsubstitution**. Anhand der Studie UX023-CL303 kann davon ausgegangen werden, dass dieser Anteil jedoch vernachlässigbar gering ist [10].

2. Teilpopulation: Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen

Trotz einer langjährig verabreichten Phosphatsubstitution wird bei den meisten Erwachsenen mit XLH das **primäre Therapieziel**, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich, **nicht erlangt**. Zudem lässt sich bei diesen XLH-Patienten das **Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten**. Die Charakteristika der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 belegen das unzureichende Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution. 93,3 % der Studienpopulation wurden bereits mit Phosphat therapiert (Therapiedauer ≥ 1 Jahr: 123 Studienteilnehmer). 74,6 % (durchschnittliche Therapiedauer: 12,3 Jahre) im Kindesalter (< 18 Jahre) und sogar 73,1 % (durchschnittliche Therapiedauer: 8,5 Jahre) im Erwachsenenalter (≥ 18 Jahre). Dennoch weisen alle Studienteilnehmer Folgeerkrankungen der XLH auf. Zu den häufigsten Folgeerkrankungen zählen: Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %). Trotz optimal eingestellter Substitutionstherapie benötigten zwei Drittel der XLH-Patienten im Kindes- und Jugendalter orthopädische Eingriffe, um die stark ausgeprägten Skelettdeformationen zu beheben. Zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen zählt hierbei die Osteotomie (56,8 %). Das unzureichende Ansprechen auf die Phosphatsubstitution ist auch an dem frühen Einsetzen von Arthrose, einer degenerativen Erkrankung, in der Studienpopulation erkennbar. Bereits 35 % der 18 – 29-Jährigen leiden frühzeitig unter Arthrose, wobei die Gesamtrate in der deutschen Gesamtbevölkerung lediglich 1,7 % beträgt [41]. Bei den 30 – 39-jährigen sind es sogar 74 %, in der Gesamtbevölkerung dagegen nur 6,7 %.

Zudem spiegelt sich die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels in der Serumphosphat-Konzentration wider, die bei allen Studienteilnehmern mit durchschnittlich 1,9 mg/dl deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag.

Für die XLH-Patienten steht anschließend neben teils **schweren Operationen** lediglich eine rein **symptomatische Therapie** zur Verfügung, um die persistierenden Knochen- und Gelenkschmerzen, Steifheit, Muskelschwäche und Fatigue zu mildern. Aufgrund von fehlenden den Pathomechanismus adressierenden therapeutischen Alternativen sind diese XLH-Patienten somit für eine **Burosumab-Therapie geeignet**. Anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 kann davon ausgegangen werden, dass **nahezu alle behandlungsbedürftigen** Erwachsene mit XLH (98,4 %) dieser Teilpopulation zuzuordnen sind.

Zu erwartende Versorgungsanteile von Burosumab

Die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Prävalenz von Erwachsenen mit XLH deuten auf eine niedrige Prävalenzrate von XLH unter Erwachsenen hin (0,67 – 1,33 Fälle je 100.000 Erwachsene bzw. junge Erwachsene (≥ 16 Jahre)). Dies kann jedoch unterschätzt sein, da nur diagnostizierte XLH-Patienten berücksichtigt wurden und nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine hohe Dunkelziffer an Erwachsenen mit XLH vorliegt, die aufgrund einer weniger schweren Symptomatik noch nicht diagnostiziert wurden. Hinzu kommt, dass die Behandlung von erwachsenen XLH-Patienten in einem dynamischen Kontext zu sehen ist. Dies zeigt auch eine Umfrage zur Krankheitsbelastung von erwachsenen XLH-Patienten, bei der in einer Querschnittsanalyse lediglich ein Anteil von 49,1 % (114 von 232 Studienteilnehmern) angab, eine durchgängige Behandlung mit oralem Phosphat zu erhalten [9]. Mögliche Ursachen hierfür sind das bereits erwähnte unzureichende Ansprechen auf die bisher einzige Therapieoption, eine Phosphatsubstitution, sowie den damit verbundenen therapieassoziierten Nebenwirkungen, dem Therapieschema (5 – 6-malige Gabe/Tag) und engmaschigen Kontrollen, die zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags führen [3, 37, 38, 42]. Darüber hinaus wird durch eine langjährige Substitutionstherapie das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten [3]. Aufgrund dessen wird die Therapie häufig im Erwachsenenalter abgebrochen [37, 38]. Da bei den 50,9 % der Patienten, die Phosphat erhalten, unklar ist, ob sie auf die Substitutionstherapie ansprechen bzw. überhaupt medikamentös behandelbar sind, kann bei diesen Patienten nicht festgestellt werden, ob sie der Zielpopulation von Burosumab angehören. Die in Abschnitt 3.2.3 angegebene Zielpopulation ist somit wahrscheinlich überschätzt.

Kontraindikation von Burosumab und mögliche Therapieabbruchraten

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 [5].

Die Studiendaten der Studie UX023-CL303 belegen, dass das Risiko einer Hyperphosphatämie sehr gering ist und durch eine Dosisreduktion einfach zu handhaben ist [10]. Innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden Phase kam es zudem zu keinem Therapieabbruch, wodurch die gute Verträglichkeit von Burosumab bestätigt wird. Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie mit Phosphat, die bei über 83 % der XLH-Patienten einen sekundären oder tertiären

Hyperparathyreoidismus verursacht, ist das Risiko einer ektopischen Mineralisierung der Nieren sowie die Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus unter Burosumab nicht erhöht [5, 16]. Insgesamt ist Burosumab gut verträglich und zeigt ein ausgewogenes Nutzen-Risiko-Profil bei Erwachsenen mit XLH.

Fazit

Für Erwachsene mit XLH reicht die Substitutionstherapie nicht aus und es fehlt eine ausreichend wirksame Behandlungsoption, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Bedingt durch die verminderte Mobilität, die stark ausgeprägten Schmerzen sowie häufig teils schwerer Operationen sind diese XLH-Patienten daher mit einer verminderten Lebensqualität konfrontiert [43].

Mit **Burosumab** (Crysvita[®]), einem rekombinanten, vollständig humanen, monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), steht erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung, die langfristig eine **signifikante Verbesserung und Normalisierung des Phosphathaushaltes** bei Erwachsenen XLH-Patienten erreicht³. Die Verbesserung des Phosphathaushalts hat direkte Auswirkungen auf das Ausmaß der Steifheit sowie der Erschöpfung und führt zu einer Linderung der stark ausgeprägten Knochen- und Gelenkschmerzen. Infolgedessen werden die Mobilität und körperliche Aktivität der XLH-Patienten signifikant gesteigert. Gemessen an den Markern knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP), C-terminales Telopeptid des Typ 1 Kollagens (CTx1) und Prokollagen Typ 1 N-terminales Telopeptid (P1NP), stimuliert Burosumab zudem die Knochenremodellierung und verbessert die Knochenqualität. Der Anteil an noch nicht mineralisierter Grundsubstanz (Osteoidvolumen) des Knochengewebes nimmt signifikant ab, wodurch nicht nur das Ausmaß der Osteomalazie, sondern auch die Heilungschancen von Pseudofrakturen signifikant verbessert werden [10, 44].

Langzeitdaten belegen, dass diese positiven Effekte auch dauerhaft unter der Burosumab-Therapie aufrechterhalten werden. So werden in der Studie UX023-CL303 über den gesamten Zeitraum von zwei Jahren physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, die in einer langfristigen Abnahme der Knochen- und Gelenkschmerzen, der Fatigue und der Steifheit resultieren [45]. Unterstützt wird dies ebenfalls durch die BUR-02-Studie, in der über einen Zeitraum von 48 Wochen der Effekt von Burosumab auf patientenrelevante Endpunkte an einem Kollektiv aus 31 Patienten untersucht wurde, die zuvor bereits für zwei Jahre in der Studie UX023-CL303 mit Burosumab behandelt wurden [46]. Durch die langanhaltende Wirksamkeit hat Burosumab somit das Potenzial das weitere Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten und reversible Manifestationen zu modifizieren.

Eine Behandlung ist bei **allen symptomatischen Erwachsenen** mit XLH vorgesehen, die trotz einer konsequenten Phosphatsubstitution innerhalb **eines Jahres** ein **Fortschreiten der**

³ Studie UX023-CL303: Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte ein langanhaltender Effekt durch nachhaltige Verbesserung der biochemischen Werte wie z. B. des Serumphosphats gemessen werden.

Erkrankung aufweisen und für die bis zur Zulassung von Burosumab keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption verfügbar war.

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.

Bisher können keine validen Angaben über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Burosumab für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH gemacht werden. Zwei unabhängige von der Kyowa Kirin GmbH finanzierte Studien, die BurGER-Studie und die IdeFIX-Studie, werden zurzeit an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt [47, 48]. Diese schließen Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Neben der Evaluation von patientenrelevanten Endpunkten dienen die Studien hauptsächlich dazu, den Versorgungskontext in Deutschland darzustellen.

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 des Arzneimittels (*Summary of product characteristics*/Fachinformation).

Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Burosumab und die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung 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 Fachinformationen von Crysvida[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [7]. Bei körperrgewichtabhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt [28].

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den Fachinformationen von Crysvida[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [5-7]. Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [35].

Die Operationalisierung von „*best supportive care*“ erfolgte anhand einschlägiger wissenschaftlicher Literatur [3, 9-27]. Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen von BSC anfallen, wurden aus der GKV-Perspektive abgebildet. Für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die AMPreisV und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 15.01.2022 aus der Lauer-Taxe. Die Verbräuche wurden mit Hilfe der jeweiligen *Daily Defined Dosis* bestimmt [30]. Kosten für ambulante Leistungen wurden basierend auf den Gebührenordnungspositionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für das 1. Quartal 2022 erfasst [31]. Kosten für stationäre Leistungen wurden mit Hilfe des aG-DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2022 abgebildet [32]. Kosten für digitale Gesundheitsanwendungen wurden dargestellt, sofern die zutreffende DiGA zum 11.01.2022 im DiGA-Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte gelistet war [33].

Zur Bestimmung der Versorgungsanteile wurden ebenfalls die Fachinformation sowie der Studienbericht der Studie UX023-CL303 herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung - Beratungsanforderung 2020-B-003.
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. 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*; 15:435-55.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Anlage I: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-

- Übersicht). [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-654/AM-RL-I-OTC_2021-04-15.pdf.
5. 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>.
 6. Hormosan Pharma GmbH (2005): Reducto®-spezial; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. HEXAL AG (2011): Alfacalcidol HEXAL®. Stand: 10/2019. [Zugriff: 15.01.2022]. URL: <https://www.hexal.de/hcp/produkte/alfacalcidol-hexal>.
 8. 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):1-25.
 9. 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. *Journal of the Endocrine Society*; 3(7):1321-34.
 10. 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).
 11. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P (2020): Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*; 103S:154049.
 12. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. (2016): Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *European journal of endocrinology*; 174(3):325-33.
 13. Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y (2017): Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia. *Endocrine journal*; 64(3):283-9.
 14. 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*; 29:1883-93.
 15. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MM, Kleinheinz J, Jung S (2019): Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head & face medicine*; 15(1):1-9.
 16. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*; 127:386-92.
 17. Zhukouskaya VV, Rothenbuhler A, Colao A, Di Somma C, Kamenický P, Trabado S, et al. (2020): Increased prevalence of overweight and obesity in children with X-linked hypophosphatemia. *Endocrine connections*; 9(2):144-53.
 18. Lecoq A-L, Trabado S, Schilbach K, Rothenbuhler A, Barosi A, Debza Y, et al. (2020): SUN-336 Obesity and Impaired Glucose Metabolism in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of the Endocrine Society*; 4(Supplement_1):SUN-336.
 19. Alon U, Lovell HB, Donaldson DL (1992): Nephrocalcinosis, hyperparathyroidism, and renal failure in familial hypophosphatemic rickets. *Clinical pediatrics*; 31(3):180-3.
 20. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. (2018): Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *Journal of inherited metabolic disease*; 41(5):865-76.
 21. Mills ES, Iorio L, Feinn RS, Duignan KM, Macica CM (2019): Joint replacement in X-linked hypophosphatemia. *Journal of orthopaedics*; 16(1):55-60.

22. 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*;
23. 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*; 12:754084.
24. Larson AN, Trousdale RT, Pagnano MW, Hanssen AD, Lewallen DG, Sanchez-Sotelo J (2010): Hip and knee arthroplasty in hypophosphatemic rickets. *The Journal of arthroplasty*; 25(7):1099-103.
25. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, Taniguchi Y, Kobayashi H, Fukumoto S, et al. (2021): Incidence of complications in 25 adult patients with X-linked hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 106(9):e3682-e92.
26. Schnabel D (2020): Biopsychosoziales Betreuungskonzept für Kinder mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*; 63(7):813-20.
27. Simpson CA, Santoro AM, Carpenter TO, Insogna KL (2021): Serum Levels of Lipocalin Are Lower in Adolescents With X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of the Endocrine Society*; 5(Suppl 1):A27.
28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile
29. 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>.
30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. [Zugriff: 15.01.2022]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzweimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2022.pdf>.
31. 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.
32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2022): aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2022. [Zugriff: 15.01.2022]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/78107/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2022_2021_1123.pdf.
33. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2021): DiGA-Verzeichnis. [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>.
34. 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.
35. 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.
 36. 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/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf.
 37. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381–8.
 38. Lambert A-S, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A (2019): X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*; 86(6):731–8.
 39. 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.
 40. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) (2019): Commission de la transparence - burosumab. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.pdf.
 41. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013): Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany. *Bundesgesundheitsblatt*; 56(5-6):678–86.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf.
 43. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2016): Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
 44. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2019): UX023-CL304: An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
 45. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. (2021): Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD open*; 7(3):e001714.
 46. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (2021): A Pre-specified Analysis of the Maintenance of Effect of Burosumab Treatment Across all Time Points Collected from the 96-week Phase 3 UX023-CL303 Study through to Week 48 of the Phase 3b BUR02 Study in 31 Adults with X-linked Hypophosphataemia (XLH).
 47. Wuerzburg University Hospital (WUH) (2021): NCT04946409 - Burden of Disease and Functional Impairment in XLH (IdeFIX) Stand des Eintrags: 30.06.2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04946409>

48. Wuerzburg University Hospital (WUH) (2021): NCT04695860 - Anti-FGF23 (Burosumab) in Adult Patients With XLH (BurGER) Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695860>

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 der Fachinformation [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Burosumab muss von einem Arzt oder einer Ärztin eingeleitet werden, der/die Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

Art der Anwendung

Burosumab soll in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel 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, ist die Gesamtmenge des Arzneimittels auf zwei Dosen aufzuteilen und an zwei oder mehr verschiedenen Injektionsstellen zu injizieren. 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 Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 aktiven 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-, 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. Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphatwertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

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

Serumparathormon

Bei manchen XLH-Patienten wurden während der Burosumab-Behandlung Anstiege des Parathormons im Serum beobachtet. Es wird dazu geraten, die Serumparathormon-Konzentration 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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Crysvida[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Burosumab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Crysvida[®] verzichtet werden soll/die Behandlung mit Crysvida[®] zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Burosumab auf die Fertilität des Menschen vor. Es wurden keine spezifischen Fertilitätsstudien mit Burosumab an Tieren durchgeführt.

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 ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einwegspritzen 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), nicht eingefroren und vor Licht geschützt, gelagert 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 oder einer Ärztin eingeleitet werden muss, der/die Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

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 sind im Risiko-Management-Plan (RMP) im EPAR aufgeführt [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 Arzneimittel-Agentur
- 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 Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Tabelle 3-22: Pharmakovigilanz-Plan

| Beschreibung | Fällig am |
|---|--|
| <p>Nicht-Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Erwachsenen</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 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.</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 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>Finale Einreichung: 2028</p> <p>Beginn der Datenerfassung: Innerhalb von 3 Monaten nach der initialen Zulassung der PASS</p> <p>Ende der Datenerfassung: 2028</p> <p>Berichte über den Fortschritt der Studie: jährlich</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> |

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken

| 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 3-24: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------|---|--|
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Hyperphosphatämie | Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.3: Kontraindikation • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9: Überdosierung | Keine Vorschläge |
| Ektopische Mineralisierung | Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <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 | Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: | 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 4.8: Nebenwirkungen: Hautreaktionen und Immunogenität | |
| Reproduktionstoxizität bei Frauen | Siehe vorgeschlagenen Text in der Fachinformation: <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 |
| 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 die Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden 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.

3.4.5 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 gibt 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.

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. [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.

3.5 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 3-25 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 3-25 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 3-25: 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 Beginn der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte im ersten Monat der Behandlung alle 2 Wochen zu messen, in den anschließenden 2 Monaten alle 4 Wochen und danach je nach Bedarf.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt 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-Ultrasonographie, 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 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 Crysvita[®] mit Stand vom 05/2021.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, 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 3-25 bei.

Die Anwendung von Crysvita[®] 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 3-25 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-26: 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.

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.