

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 Burosumab

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Burosumab [X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Behandlung X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie: <i>siehe Übersicht II:</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsauusschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für: - 38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. <i>Burosumab (Beschluss vom 04.10.2018)</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab M05BX05 Crysvita®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> 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.
Natrium-glycerophosphat-Ampulle B05XA14 Fresenius	Zur Phosphatsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, schwere Hypophosphatämien. (Stand FI: August 2015)
Natriumphosphat Braun B05XA09	Ersatz von Phosphat bei Mangelerscheinungen (Stand FI: Mai 2015)
Calciumchlorid-Dihydrat/ Magnesiumchlorid-Hexahydrat B05ZB Phoxilium®	Phoxilium® ist für die Anwendung bei Patienten mit normwertigen Kalium- und Phosphat-Konzentrationen im Blut oder bei Hypophosphatämie bestimmt. (Stand FI: September 2017)
Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat G04BC Reducto®-spezial	– Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens – Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. (Stand FI: Februar 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Februar 2020

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 (Burosumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	11
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkaline Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTH	Parathyroid Hormone
rhGH	recombinant human growth hormone
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XLH	X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (X- linked hypophosphataemia)

1 Indikation

Zur Behandlung von XLH bei Kindern ab 1 Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hypophosphatämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 128 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab

Anwendungsgebiet

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

nicht quantifizierbar

G-BA, 2018 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018

Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind:

38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphataemie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Haffner D et al., 2019 [3].

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop recommendations for the diagnosis and management of patients with XLH.

Endorsed by the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the European Society of Endocrinology (ESE), the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo- ERN), the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), the International Osteoporosis Foundation (IOF) Skeletal Rare Diseases Working Group, the European Calcified Tissue Society (ECTS), the European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, the European Society of Craniofacial Surgery, the European Society for Paediatric Neurosurgery and the European Federation of Periodontology (EFP)

Methodik

We followed the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines

- Repräsentatives internationales Gremium mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Finanzierung durch European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)).
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz; jedoch keine systematische Auswahl beschrieben.
- Formale Konsensusprozesse (5-Punkte Skala; Delphi Methode; 70% Konsens erforderlich); kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist jedoch lediglich in den Textpassagen dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität ist beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed database was searched until 26 June 2018

Keine Verknüpfung der Literatur mit den Empfehlungen, allerdings Literatur verknüpft mit Textpassagen.

LoE/GoR

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation Strong recommendation	

Fig. 1 | **Determining levels of evidence and strength of recommendations (American Academy of Pediatrics grading matrix)**. Reproduced with permission from REF.³⁰: *Pediatrics* 140, e20171904 Copyright © 2017 by the AAP.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Es wurde nur 1 Datenbank durchsucht
- Systematische Auswahl der Evidenz nicht beschrieben und keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturstellen
- Kein externes Begutachtungsverfahren

Recommendations for treatment in children

We recommend treating children with overt X- linked hypophosphataemia (XLH) phenotype with a combination of oral phosphorus (phosphate salts) and active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) as soon as diagnosis is established (grade B, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of 20–60 mg/kg body weight daily (0.7–2.0 mmol/kg daily) of elemental phosphorus in infants and preschool children, which should be adjusted according to the improvement of rickets, growth, alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) levels (grade C, moderate recommendation)

We recommend phosphate supplements should be taken as frequently as possible, for example, 4–6 times daily in young patients with high ALP levels. The frequency can be lowered to 3–4 times daily when ALP has normalized (grade B, moderate recommendation)

We recommend a progressive increase in the dose of phosphate supplements in cases of insufficient clinical response but avoidance of doses >80 mg/kg daily (based on elemental phosphorus) to prevent gastrointestinal discomfort and hyperparathyroidism. If these adverse effects are present, treatment should be adjusted by decreasing the dose and/or increasing the frequency (grade C, moderate recommendation)

We recommend the use of low doses in patients with mild phenotypes, for instance, infants diagnosed by family screening (grade C, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of calcitriol of 20–30 ng/kg body weight daily or alfacalcidol of 30–50 ng/kg body weight daily. Alternatively, treatment can be started empirically at 0.5 µg daily of calcitriol or 1 µg of alfacalcidol in patients >12 months old and adjusted on the basis of clinical and biochemical responses (grade C, moderate recommendation)

With respect to secondary hyperparathyroidism, we recommend the following:

- Patients on conventional treatment with elevated PTH levels should be managed by increasing the dose of active vitamin D and/or decreasing the dose of oral phosphate supplements (grade C, moderate recommendation)
- Treatment with calcimimetics might be considered in patients with persistent secondary hyperparathyroidism despite the above- mentioned measures (grade D, weak recommendation). Cinacalcet should be used with caution in XLH, as it has been associated with severe adverse effects, namely, hypocalcaemia and increased QT interval (grade X, strong recommendation)
- Parathyroidectomy should be considered in case of tertiary hyperparathyroidism (persistent hypercalcaemic hyperparathyroidism) despite optimized active vitamin D and cinacalcet therapy (grade C, moderate recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency (grade C, weak recommendation)

We do not recommend routine calcium supplementation in children with XLH, but a dietary evaluation of daily calcium intake should be performed (grade D, weak recommendation)

We recommend that treatment plans should be discussed in a multidisciplinary team setting before surgery; we also suggest that active vitamin D supplementation should be decreased or stopped if patients are immobilized for a long period; therapy should be restarted as soon as the patient resumes walking (grade D, weak recommendation)

Recommendations for growth hormone

We do not recommend routine treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) for patients with X- linked hypophosphataemia (XLH) (grade C, weak recommendation)

Children with short stature might be considered for rhGH therapy, provided that levels of alkaline phosphatase and parathyroid hormone are well controlled (grade C, weak recommendation)

Recommendations for conventional treatment in adults

We recommend treatment in symptomatic adults with X- linked hypophosphataemia (XLH) by active vitamin D together with oral phosphorus (phosphate salts) to reduce osteomalacia and its consequences and to improve oral health (grade B, moderate recommendation)

We do not recommend routine treatment of asymptomatic adults with XLH (grade C, moderate recommendation)

We recommend using substantially lower doses of active vitamin D and oral phosphate than are used in children (grade C, moderate recommendation). We recommend a dose range of 750–1,600 mg daily (based on elemental phosphorus) for phosphate and of 0.50–0.75 and 0.75–1.5 µg daily for calcitriol and alfacalcidol, respectively (grade C, weak recommendation)

We recommend reducing doses of active vitamin D in patients in whom long- term immobilization is anticipated, to prevent hypercalciuria and hypercalcaemia (grade D, weak recommendation)

We recommend stopping phosphate supplements in patients with markedly increased parathyroid hormone levels (grade C, moderate recommendation)

We suggest that active vitamin D might be given without phosphate supplements to adult patients with secondary hyperparathyroidism if careful follow- up is provided (grade D, weak recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency; we also suggest ensuring normal calcium intake (grade C, weak recommendation)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020)
am 07.01.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypophosphatemia] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Rickets] explode all trees
3	(hypophosphatemi* OR hypophosphataemi*):ti,ab,kw
4	(rickets):ti,ab,kw
5	(xlh OR xlhr):ti,ab,kw
6	(phosphate NEXT diabetes):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-359/2018-10-04_Geltende-Fassung_Burosumab_D-349.pdf.
3. **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455.