

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Morbidität</i>	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie <i>Lebensqualität</i>	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie <i>Sicherheit</i>	19
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
BL	Baseline
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LLN	<i>Lower limit of normal</i> (untere Grenze des Normbereichs)
LsMean	<i>Least Squares Means</i> (Mittelwert der kleinsten Quadrate)
MWD	Mittelwertdifferenz
PMT	Phosphaturischer mesenchymaler Tumor
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	<i>Short Form Health Survey</i>
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event</i> (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung)
TIO	Tumorinduzierte Osteomalazie
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kyowa Kirin GmbH
Anschrift:	Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kyowa Kirin Holdings B.V.
Anschrift:	Bloemlaan 2 2132NP Hoofddorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Burosumab
Handelsname:	Crysvita[®]
ATC-Code:	M05BX05
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	38635
Pharmazentralnummer (PZN)	13654878 13654855 13654861
ICD-10-GM-Code	M83.8, E83.31, E83.39
Alpha-ID	I128133⁽¹⁾, I86774⁽²⁾, I2482⁽³⁾
⁽¹⁾ Es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code M83.8 vor. ⁽²⁾ Es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code E83.31 vor. ⁽³⁾ Es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code E83.39 vor.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.	25.07.2022	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. ^a	Kinder (1 – 17 Jahre) 19.02.2018
	Erwachsene (≥ 18 Jahre) 30.09.2020
a: Die Formulierung des Anwendungsgebiets für Kinder mit XLH wurde im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) sprachlich angepasst.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO) in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren (PMT), die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	Vom G-BA festgelegte zVT^c eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D
		Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT^d Eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch „best supportive care“ zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>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 (Calcitriol oder Alfacalcidol) erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.</p> <p>d: Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3C Abschnitt 3.1.2 zu finden.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Kyowa Kirin GmbH hat am 23.06.2021 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 der AM-NutzenV geführt. Der G-BA hat darin *eine Phosphatsubstitution* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Der Therapieansatz einer Phosphatsubstitution ist historisch gewachsen und aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet. Die Wirksamkeit einer Phosphatsubstitution konnte noch nie in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert werden. Darüber hinaus wird bei einem Großteil der Patienten mit TIO das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentrationen im unteren Normbereich (*lower limit of normal*, $LLN \geq 0,81$ mmol/l), mit einer Phosphatsubstitution nicht erreicht. Dies wird auch anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 ersichtlich: Trotz einer teils über Jahre durchgeführten Phosphatsubstitution, lag bei nahezu allen Studienteilnehmern die Serumphosphat-Konzentration unterhalb des unteren Normbereichs.

Eine Phosphatsubstitution schlägt aus mehreren Gründen in den allermeisten Fällen fehl: Ein wesentliches Problem stellt die kurze Halbwertszeit von Phosphat im Körper dar. Oral aufgenommenes Phosphat wird bereits innerhalb weniger Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Daher kann der Phosphatmangel bei Patienten mit TIO trotz mehrmals täglicher Gabe von Phosphat nicht ausgeglichen werden. Des Weiteren stimuliert die Einnahme von Phosphat die FGF23-Sekretion und verstärkt zusätzlich den renalen Phosphatverlust. Durch die häufige Einnahme treten außerdem gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen auf, die die Therapietreue der Patienten erschwert. Wesentlich schwerwiegender für die TIO-Patienten sind darüber hinaus die Folgeerkrankungen, die mit der jahrelangen Substitutionstherapie assoziiert sind: Der sekundäre/tertiäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperkalzurie und die Nephrokalzinose, welche in seltenen Fällen auch zu einer Niereninsuffizienz führen kann, sind hierbei zu erwähnen und machen ein engmaschiges Monitoring der TIO-Patienten unabdingbar.

Aufgrund der aufgeführten Limitationen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit, kann eine Phosphatsubstitution im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßig angesehen werden und damit auch nicht Bestandteil der zVT sein. Für Patienten, bei denen trotz einer Phosphatsubstitution die chronische Hypophosphatämie persistiert, stehen bis auf eine Ablation des Tumors oder Bestrahlung keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen eine symptomatische Behandlung im Sinne von *best supportive care* erfolgt. Ziel hierbei ist es, die schweren Folgeerscheinungen der chronischen Hypophosphatämie wie z. B. Fatigue, (Muskel-)Schwäche oder die anhaltenden Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen durch Gabe von Analgetika, Opioiden oder mit Hilfe von schweren orthopädischen Eingriffen zu lindern.

Unter Berücksichtigung der Kriterien zur Herleitung der zVT nach der Verfo des G-BA kann daher nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH lediglich

„eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch „best supportive care“ zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst“

als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Hintergrund

Burosumab ist die erste spezifisch für die Behandlung der TIO zugelassene Therapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde Burosumab durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) am 16.04.2018 der *Orphan-Drug-Status* verliehen. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen für *Orphan Drugs* nicht erbracht werden. Aufgrund der Tatsache, dass die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro einschließlich Umsatzsteuer in 12 aufeinanderfolgenden Kalendermonaten für den Wirkstoff Burosumab in dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet XLH im Jahr 2021 überschritten wurde, sieht es die Verfahrensordnung des G-BA vor, dass für das Anwendungsgebiet TIO, trotz der Seltenheit der Erkrankung, Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo zu erbringen sind.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab bei Patienten mit TIO werden die beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei TIO herangezogen. Die multizentrischen Langzeitstudien der Phase II stellen die weltweit ersten prospektiven Studien im Anwendungsgebiet dar.

Mortalität

Bei der TIO handelt es sich um eine schwere und chronische Multisystemerkrankung, die zu lebenslangen Folgeerkrankungen führen kann, jedoch in den allermeisten Fällen nicht tödlich verläuft, da es sich bei den zugrundeliegenden Neoplasien überwiegend um benigne Tumore handelt. Auch die Gabe von Burosumab erhöht die Sterblichkeitsrate nicht. Daher erfolgt die Erhebung der Mortalität anhand des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Die Tabelle 1-7 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Morbidität*.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität*

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Morbidität		
<i>Serumphosphat</i>		
<i>Serumphosphat-Konzentration (mmol/l)</i>		
n	10	9
LS MWD (SE)	0,38 (0,065)	0,46 (0,039)
[95% KI]	[0,25; 0,51]	[0,38; 0,54]
p-Wert	< 0,001	< 0,001
<i>Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l)</i>		
n	10	9
n* (%)	6 (60)	7 (77,8)
<i>Phosphatrückresorption</i>		
<i>TmP/GFR (mg/dl)</i>		
n	10	9 ⁽¹⁾
LS MWD (SE)	1,07 (0,29)	1,47 (0,181)
[95% KI]	[0,51; 1,63]	[1,11; 1,82]
p-Wert	< 0,001	< 0,001
<i>Knochengesundheit</i>		
Osteoidvolumen/Knochenvolumen OV/BV (%) ^(2,3)		
n	11	-
LS MWD (SE)	-5,47 (2,872)	-
[95% KI]	[-11,87; 0,93]	-
p-Wert	0,0858	-
Osteoiddicke O.Th. (µm) ^(2,3)		
n	11	-
LS MWD (SE)	-5,12 (2,207)	-
[95% KI]	[-10,04; -0,20]	-
p-Wert	0,0428	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche OS/BS (%) ^(2,3)		
n	11	
LS MWD (SE)	-0,18 (6,141)	-
[95% KI]	[-13,86; 13,50]	-
p-Wert	0,9770	-
Mineralisierungsverzögerungszeit MLt (Tage) ^(2,3)		
n	11	
LS MWD (SE)	-565,20 (650,802)	-
[95% KI]	[-2037,42; 907,02]	-
p-Wert	0,4077	-
(Pseudo-)Frakturen		
Geheilte Frakturen, n* (% BL)	89 (35,7)	68 (41,5)
Partiell geheilte Frakturen, n* (% BL)	47 (18,9)	13 (7,9)
Unveränderte Frakturen, n* (% BL)	98 (39,4)	10 (6,4)
Verschlechterte Frakturen, n* (% BL)	9 (3,6)	2 (1,2)
Nicht auswertbare Frakturen, n* (% BL)	6 (2,4)	-
Nicht durchgeführt, n* (% BL)	0 (0)	-
Neue Frakturen, n* (% BL)	3 (1,2)	0 (0)
<i>Gehfähigkeit</i>		
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Gehdistanz (m)		
n	8	12
LS MWD (SE)	25,5 (16,58)	55,7 (11,76)
[95% KI]	[-7,0; 58,0]	[32,7; 78,8]
p-Wert	0,1241	< 0,0001
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Prozentsatz (%)		
n	8	12
LS MWD (SE)	4,3 (2,67)	8,8 (1,71)
[95% KI]	[-1,0; 9,5]	[5,4; 12,1]
p-Wert	0,1112	< 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
<i>Körperliche Leistungsfähigkeit</i>		
<i>Sit-to-Stand-Test – Anzahl an Wiederholungen</i>		
n	12	11
LS MWD (SE)	1,6 (0,50)	3,7 (1,01)
[95% KI]	[0,6; 2,6]	[1,8; 5,7]
p-Wert	0,0012	0,0002
<i>Schmerzerhebung</i>		
BPI Schlimmster Schmerz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,88 (0,629)	-0,10 (0,614)
[95% KI]	[-2,11; 0,35]	[-1,31; 1,10]
p-Wert	0,1626	0,8654
BPI Schmerzintensität		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,78 (0,659)	0,27 (0,554)
[95% KI]	[-2,07; 0,52]	[-0,82; 1,35]
p-Wert	0,2388	0,6268
BPI Schmerzinterferenz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,08 (0,577)	0,22 (0,557)
[95% KI]	[-2,21; 0,06]	[-0,88; 1,31]
p-Wert	0,0622	0,6977
BPI Schlimmster Schmerz – Responder (Abnahme \geq 30 %) (%)		
n	10	10
n* (%)	5 (50,0)	3 (30)
[95% KI]	[23,66; 76,34]	[10,78; 60,32]
<i>Fatigue</i>		
BFI Schlimmste Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,97 (0,421)	-0,22 (0,575)
[95% KI]	[-1,80; -0,15]	[-1,35; 0,90]
p-Wert	0,0210	0,6985

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
BFI Fatigueintensität		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,63 (0,437)	-0,48 (0,461)
[95% KI]	[-2;48; -0,77]	[-1,38; 0,42]
p-Wert	0,0002	0,2984
BFI Fatigueinterferenz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,25 (0,597)	0,22 (0,750)
[95% KI]	[-2,42; -0,08]	[-1,25; 1,69]
p-Wert	0,0365	0,7674
BFI Globale Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,35 (0,507)	-0,02 (0,604)
[95% KI]	[-2,34; -0,36]	[-1,20; 1,17]
p-Wert	0,0077	0,9786
<p>[95% KI]: 95%-iges-Konfidenzintervall; BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i>; BL: Baseline; BPI: <i>Brief Pain Inventory</i>; LsMean: <i>Least Squares Means</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl an TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; n*: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie bzw. Anzahl der Ereignisse in der Kategorie; SE: Standardfehler</p> <p>Dargestellt ist jeweils der Zeitpunkt der Studie, an dem der Endpunkt letztmalig bei $\geq 70\%$ der Studienteilnehmer erhoben worden ist (siehe auch Modul 4 Abschnitt 4.3).</p> <p>(1) Zum dargestellten Zeitpunkt wurde der Endpunkt in der Studie KRN23-002 bei $< 70\%$ der Studienteilnehmer erhoben. Die Darstellung erfolgt ergänzend.</p> <p>(2) Endpunkt wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.</p> <p>(3) Dargestellt ist die Erhebung zu Woche 48.</p>		

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie *Morbidität* insbesondere in den Endpunkten *Serumphosphat-Konzentration* und *Phosphatrückresorption* eine bisher nicht erreichte signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Burosumab bei der Behandlung der TIO. Darüber hinaus kann eine deutliche Verbesserung der Knochengesundheit der TIO-Patienten beobachtet werden, die mit einer gesteigerten Gehfähigkeit und einer Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergeht. Weiterhin zeigt sich der positive Effekt von Burosumab durch eine Abnahme der Schmerz- und Fatiguesymptomatik über die gesamte Studiendauer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität

Die Tabelle 1-8 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Lebensqualität*.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Lebensqualität*

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 – PCS ⁽¹⁾		
n	10	-
LS MWD (SE)	3,82 (2,49)	-
[95% KI]	[-1,06; 8,69]	-
p-Wert	0,125	-
SF-36v2 – PF		
n	10	10
LS MWD (SE)	3,02 (2,04)	4,20 (4,735)
[95% KI]	[-0,99; 7,02]	[-5,08; 13,48]
p-Wert	0,140	0,3753
SF-36v2 – RP		
n	10	11
LS MWD (SE)	5,03 (2,80)	4,86 (5,784)
[95% KI]	[-0,47; 10,52]	[-6,48; 16,20]
p-Wert	0,073	0,4010
SF-36v2 – BP		
n	10	10
LS MWD (SE)	4,92 (2,81)	4,70 (2,307)
[95% KI]	[-0,58; 10,43]	[0,17; 9,22]
p-Wert	0,080	0,0418
SF-36v2 – GH		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,60 (2,94)	0,35 (2,287)
[95% KI]	[-7,36; 4,15]	[-4,13; 4,83]
p-Wert	0,585	0,8777

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
SF-36v2 – MCS ⁽¹⁾		
n	10	-
LS MWD (SE)	0,55 (2,95)	-
[95% KI]	[-5,23; 6,34]	-
p-Wert	0,851	-
SF-36v2 – VT		
n	10	10
LS MWD (SE)	2,78 (2,85)	-0,45 (1,937)
[95% KI]	[-2,81; 8,36]	[-4,25; 3,34]
p-Wert	0,330	0,8150
SF-36v2 – SF		
n	10	10
LS MWD (SE)	2,84 (2,62)	14,12 (3,135)
[95% KI]	[-2,29; 7,96]	[7,97; 20,26]
p-Wert	0,278	< 0,0001
SF-36v2 – RE		
n	10	10
LS MWD (SE)	3,51 (3,47)	1,07 (5,481)
[95% KI]	[-3,30; 10,31]	[-9,67; 11,81]
p-Wert	0,312	0,8453
SF-36v2 – MH		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,24 (2,23)	2,04 (2,036)
[95% KI]	[-5,61; 3,14]	[-1,95; 6,03]
p-Wert	0,580	0,3158
<p>[95% KI]: 95%-iges-Konfidenzintervall; BL: Baseline; BP: Körperliche Schmerzen; GH: Allgemeiner Gesundheitszustand; MH: Mentaler Gesundheitszustand; MWD: Mittelwertdifferenz; LsMean: <i>Least Squares Means</i>; MCS: Mentaler Komponentenscore; N: Anzahl an TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; PCS: Körperlicher Komponentenscore; PF: Körperliche Funktionsfähigkeit; RE: Emotionale Rollenfunktion; RF: Körperliche Rollenfunktion; SE: Standardfehler; SF: Soziale Funktionsfähigkeit; SF-36: <i>Short Form Health Survey</i>; VT: Vitalität</p> <p>Dargestellt ist jeweils der Zeitpunkt der Studie, an dem der Endpunkt letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden ist (siehe auch Modul 4 Abschnitt 4.3).</p> <p>⁽¹⁾ Summenscore wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.</p>		

Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik sind TIO-Patienten in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Bis auf wenige Ausnahmen wiesen die TIO-Patienten zu Baseline im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung eine deutlich niedrigere Lebensqualität auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sowohl in der Studie UX023T-CL201 als auch in der Studie KRN23-002 kann unter der Burosumab-Behandlung in der Gesamtschau in den physischen und psychischen Scores eine Verbesserung und damit eine Zunahme der Lebensqualität beobachtet werden. Die erhobenen psychischen Scores liegen in der Studie UX023T-CL201 dabei sogar zum größten Teil innerhalb des Normbereichs der allgemeinen US-Bevölkerung.

Sicherheit

Die Tabelle 1-9 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit*.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit*

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Sicherheit		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, n (%)		
Jegliche TEAE	14 (100)	12 (92)
Schwerwiegende TEAE	8 (57)	6 (46)
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3)	8 (57)	6 (46)
Nicht-schwere TEAE (CTCAE ≤ 2)	6 (43)	6 (46)
TEAE, die zum Tod führten	2 (14)	0 (0)
Therapieabbrüche aufgrund von TEAE	0 (0)	1 (8)
TEAE von besonderem Interesse, n (%)		
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (29)	2 (15)
Hypersensibilität	4 (29)	5 (38)
Hyperphosphatämie	2 (14)	1 (7)
Ektopische Mineralisierung	4 (29)	2 (15)
<i>Restless Legs-Syndrom</i>	3 (21)	- (-) ⁽¹⁾
Funktionsstörung der Nebenschilddrüse	- (-) ⁽²⁾	0 (0)
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; TEAE: <i>Treatment emergent adverse event</i> (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N		
⁽¹⁾ Endpunkt wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.		
⁽²⁾ Endpunkt wurde in der Studie UX023T-CL201 nicht erhoben.		

Die erhobenen Daten zu den unerwünschten Ereignissen aus den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 belegen die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Burosumab bei der Langzeitbehandlung der TIO.

Die Mehrzahl der TEAE wurde als leicht bis moderat eingestuft und entsprach dem erwarteten Nebenwirkungsprofil einer Burosumab-Behandlung. Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) traten in den Studien bei 57 % (UX023T-CL201) bzw. 46 % (KRN23-002) der Studienteilnehmer auf. Bedingt durch die Pathophysiologie der TIO war das häufigste berichtete schwere TEAE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Progression einer Neubildung“. Die präspezifizierten TEAE von besonderem Interesse traten nur bei wenigen Studienteilnehmern auf und waren jeweils von mildem bis moderatem Schweregrad. Sie konnten entweder durch eine Dosisreduktion behoben werden oder bildeten sich ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück.

Im Verlauf der Studie traten zwei TEAE auf, die zum Tod führten. Keines der schweren TEAE, schwerwiegenden TEAE bzw. TEAE mit Todesfolge stand im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. Die gute Verträglichkeit von Burosumab wird durch die Tatsache unterstrichen, dass lediglich ein Studienteilnehmer die Studien aufgrund eines TEAE vorzeitig abbrach. Auch dieses TEAE stand nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens ist anhand der vorliegenden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 aufgrund

des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Dennoch liegen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Burosumab vor, die sich wie folgt begründen lassen.

Interpretation der Ergebnisse

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlung für TIO-Patienten zur Verfügung. Im Gegensatz zu einer Phosphatsubstitution, durch die lediglich versucht wird, den renalen Phosphatverlust zu kompensieren, greift Burosumab direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung ein. Anders als bei einer Phosphatsubstitution, kommt es dadurch schon kurze Zeit nach Beginn der Burosumab-Behandlung zu einer Wiederherstellung der Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli, die auch langfristig über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten wird.

Die daraus resultierende Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration wirkt sich unmittelbar auf die gesamte Symptomatik der TIO-Patienten aus. Trotz der jahrelang bestehenden Hypophosphatämie der Patienten kommt es unter einer Burosumab-Behandlung zügig zu einer deutlichen Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes. Durch die einsetzende Stimulierung der Knochenmineralisierung tritt langfristig eine Regenerierung des Knochens ein und die erhobenen Parameter des Endpunkts *Knochengesundheit* der TIO-Patienten verbessern sich. Vorhandene (Pseudo-)Frakturen heilen und die Neuentstehung von (Pseudo-)Frakturen wird verhindert. Dies geht unmittelbar mit einer Linderung von Knochen- und Gelenkschmerzen einher. Infolgedessen werden die Mobilität und die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten gesteigert. Die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben wird gefördert und die Lebensqualität erhöht, was auch durch eine Abnahme der Fatigue ermöglicht wird. Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität zeigt sich somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Weiterhin ist hervorzuheben, dass Burosumab sehr gut verträglich ist und gegenüber einer Phosphatsubstitution ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil aufweist. Die häufig unter einer Phosphatsubstitution auftretenden Nebenwirkungen wie Nephrokalzinose, Nephrolithiasis oder sekundärer bzw. tertiärer Hyperparathyreoidismus, sind unter der Burosumab-Behandlung nicht zu beobachten. Die in den Studien aufgetretenen schweren bzw. schwerwiegenden TEAE standen nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. Im Wesentlichen konnte ein Nebenwirkungsprofil beobachtet werden, dass aufgrund der Pathophysiologie der TIO, der typischen therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer langjährigen Phosphatgabe oder der Applikation bzw. dem Wirkmechanismus von Burosumab zu erwarten war.

Mit Burosumab steht somit ein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der die Pathophysiologie der TIO direkt adressiert und langfristig die erhebliche Krankheitslast reduziert. Es kommt zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten TIO-Symptomatik, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann. Insgesamt ist eine Behandlung mit Burosumab durch ein gutes Sicherheitsprofil gekennzeichnet. Der patientenrelevante therapeutische Nutzen von Burosumab bei TIO-Patienten ist erstmalig in prospektiven Studien belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf, ergibt sich aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita[®]) zur Behandlung von Patienten mit TIO, deren Tumor nicht lokalisiert oder nicht kurativ reseziert werden kann, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei der Zielpopulation handelt es sich laut Fachinformation um Patienten ab einem Jahr mit FGF23-assoziiierter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können.

Da im Falle der TIO die ursächliche Hypophosphatämie nicht wie bei der XLH genetisch, sondern durch FGF23-sezernierende Tumore bedingt ist, führt eine vollständige Resektion des Tumors im Regelfall zur Heilung und ist somit Mittel der ersten Wahl. Für diese Patienten ist eine Therapie mit Burosumab nicht indiziert.

Bei einem Teil der Patienten mit TIO kann der Tumor allerdings aufgrund kritischer Lokalisationen nicht vollständig reseziert, oder aufgrund der geringen Größe und des langsamen Wachstums nicht lokalisiert werden. Da keine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung steht, wird historisch bedingt eine Substitution mit oralem Phosphat begonnen. Dieser Behandlungsansatz ist jedoch aufgrund einer Vielzahl von Gründen ineffizient und behebt die chronische Hypophosphatämie bei dem überwiegenden Teil der Patienten nicht. Lediglich in wenigen Einzelfällen kann eine Substitution mit oralem Phosphat dazu führen, dass die angestrebte Serumphosphat-Konzentration von $\geq 0,81$ mmol/l erreicht wird. Bei diesem vernachlässigbar geringen Anteil der Patienten führt die jahrelange Einnahme von Phosphat allerdings nicht selten zur Ausbildung von schweren therapieassoziierten Folgeerscheinungen. Hierbei sind vor allem die Entstehung eines Hyperparathyreoidismus und das Auftreten von Nephrokalzinosen zu nennen, die ihrerseits behandlungsbedürftig sind und mitunter zu einem Abbruch der Phosphatsubstitution führen können. Da keine zufriedenstellende Therapie zur Verfügung steht, die ausreichend wirksam ist und ein gutes Nebenwirkungsprofil aufweist, kommen somit alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Burosumab infrage und stellen die Zielpopulation dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für TIO-Patienten stand bis zur Zulassung von Burosumab keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Mangels fehlender Therapieoptionen erfolgt daher eine orale Substitution mit Phosphat, um dem persistierenden Phosphatverlust entgegenzuwirken. Aufgrund einer Vielzahl von Limitationen der oralen Gabe von Phosphat kann das Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich, jedoch bei der Mehrzahl der Patienten nicht erreicht werden. Aufgrund der unzureichenden Behandlung der TIO und den schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen der jahrelangen Phosphatsubstitution, weisen die Patienten eine hohe Krankheitslast und starke Einschränkungen im Alltag auf. Während ausgeprägte Knochenschmerzen, Müdigkeit, Muskelschwäche und Fatigue charakteristisch für die unbehandelte TIO sind, zählen zu den schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution u. a. Nephrokalziosen oder Hyperparathyreoidismus. In der Gesamtschau führt dies auch zu einer starken Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der TIO-Patienten.

Burosumab stellt die erste und einzige zielgerichtete, den Pathomechanismus der Erkrankung adressierende Therapie für Patienten mit TIO dar und deckt den hohen therapeutischen Bedarf. Im Gegensatz zur Substitution mit Phosphat kann durch Burosumab erstmalig langanhaltend die Serumphosphat-Homöostase wiederhergestellt und gleichzeitig die schwerwiegenden Folgekomplikationen einer Phosphatsubstitution vermieden werden. Das Erreichen des primären Therapieziels hat direkte Auswirkungen auf die teilweise über Jahre bestehenden Leiden der TIO-Patienten: Es kommt zu einer Abnahme der Osteomalazie, aktive Frakturen und Pseudofrakturen heilen, der Knochenschmerz nimmt ab und die Mobilität verbessert sich, wodurch die Lebensqualität gesteigert und die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben möglich gemacht wird. Durch diesen innovativen Wirkmechanismus hat Burosumab das Potenzial, langfristig das Fortschreiten der Folgeerkrankungen des Phosphatverlustes aufzuhalten und bestehende Manifestationen zu berichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	62 – 139	Kinder (1 – 17 Jahre) ⁽¹⁾ : - Erwachsene (≥ 18 Jahre) ⁽¹⁾ : 62 – 139

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

⁽¹⁾ Die TIO tritt nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf (Durchschnittsalter bei der Diagnose: 40 – 50 Jahre). Übereinstimmend hiermit konnte kein Kind (1 – 17 Jahre) mit TIO in der Kassendatenanalyse identifiziert werden. Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass die Zielpopulation nahezu ausschließlich Erwachsene mit TIO beinhaltet und der Anteil an Kindern (1 – 17 Jahre) mit TIO vernachlässigbar gering ist.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	nicht quantifizierbar	62 – 139	
				Kinder (1 – 17 Jahre) ⁽¹⁾ : -	Erwachsene (≥ 18 Jahre) ⁽¹⁾ : 62 – 139
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>⁽¹⁾ Die TIO tritt nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf (Durchschnittsalter bei der Diagnose: 40 – 50 Jahre). Übereinstimmend hiermit konnte kein Kind (1 – 17 Jahre) mit TIO in der Kassendatenanalyse identifiziert werden. Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass die Zielpopulation nahezu ausschließlich Erwachsene mit TIO beinhaltet und der Anteil an Kindern (1 – 17 Jahre) mit TIO vernachlässigbar gering ist.</p>					

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>
		70.473,78 € – 522.273,05 €
		<i>Angaben gemäß klinischen Studien</i>
		244.294,83 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Wie in Modul 3C Abschnitt 3.2.3 und 3.3 ausführlich erläutert, tritt die TIO nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf. Aufgrund dessen wird auf die Darstellung der Jahrestherapiekosten für Kinder (1 – 17 Jahre) mit TIO verzichtet.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^d
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Vom G-BA festgelegte zVT^b eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D	<u>Phosphat</u> Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	400,04 € – 640,06 €
			<u>Aktives Vitamin D</u> Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	346,90 € – 1.040,69 €
			<i>Summe Phosphat + aktives Vitamin D</i>	746,94 € – 1.680,75 €
		Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT^c Eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch „best supportive care“ zur Linderung der Begleitscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Patientenindividuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 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 (Calcitriol oder Alfacalcidol) erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.

c: Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3C Abschnitt 3.1.2 zu finden.

d: Wie in Modul 3C Abschnitt 3.2.3 und 3.3 ausführlich erläutert, tritt die TIO nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf. Aufgrund dessen wird auf die Darstellung der Jahrestherapiekosten für Kinder (1 – 17 Jahre) mit TIO verzichtet.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

Art der Anwendung

Burosumab soll subkutan in den Regionen Oberarm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel injiziert werden. Die Höchstmenge des Arzneimittels pro Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Bei einer größeren Menge ist das Arzneimittel auf zwei Dosen aufzuteilen und an verschiedenen Stellen zu injizieren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung wurde bei Patienten, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktivem Vitamin D behandelt wurden, beobachtet. Diese Arzneimittel müssen mindestens eine Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden.

Hyperphosphatämie

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

Zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie muss die Behandlung mit Burosumab bei Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie unterbrochen werden, wenn sie sich einer Behandlung des zugrunde liegenden Tumors unterziehen. Die Burosumab-Behandlung soll nur dann wieder aufgenommen werden, wenn der Serumphosphatwert des Patienten unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt.

Serumparathormon

Aufgrund eines möglichen Anstiegs des Serumparathormons, gilt es, dies in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Die Behandlung sollte dann unterbrochen und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln 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 mit kalzिमimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird Burosumab nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Burosumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Spezifische Fertilitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen

Burosumab kann einen geringen Einfluss (Schwindel) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung und Aufbewahrung

Die Durchstechflasche darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler 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.