

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
IgG1	Immunglobulin G1
PMT	Phosphaturischer mesenchymaler Tumor
PZN	Pharmazentralnummer
TIO	Tumorinduzierte Osteomalazie
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13654878	EU1/17/1262/001	10 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654855	EU1/17/1262/002	20 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654861	EU1/17/1262/003	30 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Tumorinduzierte Osteomalazie

Die tumorinduzierte Osteomalazie (TIO) ist ein seltenes, paraneoplastisches Syndrom, das durch eine stark ausgeprägte Hypophosphatämie und Osteomalazie charakterisiert ist und zu schwerwiegenden Folgeerscheinungen führt [1]. Die Ursache der TIO ist ein – in den meisten Fällen benigner – phosphaturisch mesenchymaler Tumor (PMT), der in erhöhter Menge den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) exprimiert und sezerniert. Überwiegend sind die ursächlichen, äußerst heterogenen Tumoren in den Extremitäten lokalisiert und können sowohl im Knochen als auch im Weichteilgewebe oder in der Haut vorkommen [1, 2].

FGF23 spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Phosphatstoffwechsels. In den proximalen Nierentubuli bewirkt die Akkumulation von FGF23 eine Abnahme der Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Cotransportersystems, das an der Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn beteiligt ist. Infolgedessen wird vermehrt Phosphat über die Nieren ausgeschieden und die Ausbildung einer schweren Hypophosphatämie induziert. Zusätzlich reprimiert FGF23 die Bildung von Calcitriol, in dem es die Transkription des Enzyms 1- α -Hydroxylase hemmt und die Expression der 24- α -Hydroxylase stimuliert, wodurch der Katabolismus von Calcitriol gefördert wird. Gemeinsam tragen diese Mechanismen zu einer reduzierten intestinalen Absorption von Phosphat und Calcium bei und führen zu einer verminderten Knochenmineralisierung [2-5].

Im Kindesalter äußert sich der chronische Phosphatverlust anhand einer ausgeprägten Rachitis, die mit schweren Fehlstellungen wie X- oder O-Beinen einhergeht und zu Ganganomalien und Kleinwuchs führt [6]. Im Erwachsenenalter ist dagegen hauptsächlich die namensgebende Osteomalazie vorherrschend, welche die Entstehung von schmerzhaften (Pseudo-)Frakturen begünstigt. Hinzu kommen Skelettdeformationen, mineralisierende Enthesopathien und ein Verlust an Körpergröße. Typische Symptome der TIO umfassen daher Muskel- und Knochenschmerzen, Fatigue sowie Muskelschwäche [2, 7]. Anders als bei genetisch bedingten Störungen des Phosphatstoffwechsels wie z. B. der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH), bei der die Symptomatik bereits im Kleindkindalter vorherrscht, tritt die TIO spontan auf und führt zu einer abrupten Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten. Bedingt durch die unspezifische Symptomatik wird die Diagnose oft erst Monate oder Jahre nach Beginn der ersten Symptome gestellt. Aufgrund dieses komplexen und schweren Krankheitsbildes sind die TIO-Patienten in ihrer Mobilität, der Lebensqualität und der Teilnahme am aktiven Leben stark beeinträchtigt [1, 8].

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Die bisher einzig kurative Behandlung der TIO ist die vollständige Resektion des ursächlichen Tumors. Schon wenige Tage nach der Resektion kann eine Normalisierung der FGF23- und Phosphat-Konzentration erreicht und folglich auch eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt werden [2]. Als weitere Interventionen kommen zudem eine Bestrahlung oder auch Tumor-ablative Verfahren in Betracht [9-12]. Mitunter ist der Tumor jedoch nicht vollständig resezierbar und zum Teil auch nicht eindeutig lokalisierbar. In diesen Fällen steht den TIO-Patienten bisher keine zielgerichtete medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die Behandlung beschränkt sich mangels alternativer Therapieoptionen auf eine Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D. 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.

Oral aufgenommenes Phosphat wird im Dünndarm resorbiert und in wenigen Stunden mit dem Urin ausgeschieden, sodass eine mehrmals tägliche Einnahme erforderlich ist. Häufig treten zudem gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Die benötigte Therapietreue wird dadurch weiter erschwert und führt nicht selten zu einer schlechten Compliance des Patienten. Darüber hinaus ist die Phosphatsubstitution mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen assoziiert, von denen insbesondere der sekundäre/tertiäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperkalzurie und die Nephrokalzinose zu erwähnen sind, die ein engmaschiges Monitoring des Patienten erforderlich machen [8].

Hinzu kommt, dass die orale Gabe von Phosphat die Expression von FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren begünstigt. Der chronische Phosphatverlust und auch die überschüssige biologische Aktivität von FGF23 bleiben daher bestehen [13, 14].

Aufgrund dieser Limitationen ist für den Großteil der Patienten mit TIO die Behandlung mit oralem Phosphat unzureichend. Trotz einer langjährigen Phosphatsubstitution bleibt der

Knochenstoffwechsel beeinträchtigt und das Fortschreiten der Erkrankung lässt sich nicht aufhalten. Neben zum Teil wiederholt notwendigen komplexen orthopädischen Eingriffen sind daher weitere symptomatische Therapien notwendig, um die pathologischen Knochenveränderungen, die anhaltenden Knochen- und Muskelschmerzen, die Muskelschwäche und die Fatigue zu lindern.

Innovativer Wirkmechanismus von Burosumab

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

Burosumab bindet im Blutkreislauf des Patienten an FGF23 und hemmt dessen biologische Aktivität, wodurch die übermäßige Ausscheidung von Phosphat über die Nieren verhindert wird [15]. Weiterhin wird die Produktion von Calcitriol gesteigert und die Darmabsorption von Calcium und Phosphat gefördert. Gemeinsam tragen diese Prozesse zu einer Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase bei und stimulieren gleichzeitig die Knochenmineralisierung. Im Vergleich zur Substitution mit Phosphat, führt die Gabe von Burosumab nicht zu einer zusätzlichen Stimulation der FGF23-Expression. Dadurch wird dem renalen Verlust von Phosphat entgegengewirkt und die Serumphosphat-Konzentration in physiologischen Bereichen stabilisiert. Hervorzuheben ist außerdem, dass die therapieassoziierten Folgeerkrankungen, die häufig bei einer Phosphatsubstitution zu beobachten sind, unter einer Burosumab-Therapie nicht auftreten [16, 17].

Burosumab stellt damit die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapie für Kinder und Erwachsene mit TIO dar, die es ermöglicht, den hohen therapeutischen Bedarf für Betroffene mit nicht lokalisierbaren oder nicht vollständig resezierbaren phosphaturisch wirkenden Tumoren zu decken. Die Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase hat dabei 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 [16, 17].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der 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.	ja	25.07.2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in der Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation des Arzneimittels Crystvita[®] (Stand: 08/2022) [15].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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: 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.	

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

Die Angaben in der Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation des Arzneimittels Crysvida[®] (Stand 08/2022) [15].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebiets wurden der Fachinformation des Arzneimittels Crysvida[®] (Stand 08/2022) entnommen [15]. Zur Identifikation von zusätzlich relevanter Literatur fand eine orientierende Literaturrecherche statt. Die Identifikation von in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Hypophosphatämie erfolgte anhand der ABDA-Datenbank (Stand der Abfrage: 05.08.2022).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT (2011): Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*; 18(3):R53-77.
2. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2021): Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*; 108(1):128-42.

3. Weidner N, Santa Cruz D (1987): Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*; 59(8):1442-54.
4. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, et al. (2004): Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*; 28(1):1-30.
5. Evans DJ, Azzopardi JG (1972): Distinctive tumours of bone and soft tissue causing acquired vitamin-D-resistant osteomalacia. *Lancet (London, England)*; 1(7746):353-4.
6. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. (2017): Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17044.
7. Yu WJ, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL (2017): Reports of 17 Chinese patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Metab*; 35(3):298-307.
8. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT (2017): Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep*; 7:90-7.
9. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L (2007): Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med*; 357(4):422-4.
10. Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, Garg A, Baijal SS, Mithal A (2019): Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. *JBMR Plus*; 3(7):e10178.
11. Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O, Herr W, Fleck M (2015): Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. *Curr Rheumatol Rep*; 17(6):512.
12. Tarasova VD, Trepp-Carrasco AG, Thompson R, Recker RR, Chong WH, Collins MT, et al. (2013): Successful treatment of tumor-induced osteomalacia due to an intracranial tumor by fractionated stereotactic radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*; 98(11):4267-72.
13. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. (2005): Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*; 280(4):2543-9.
14. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ (2010): Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*; 95(4):1846-50.
15. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, et al. (2021): Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*; 36(2):262-70.
17. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. (2021): Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*; 36(4):627-35.