

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 C

Tumorinduzierte Osteomalazie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herangezogene Surrogate zur Bildung der Kategorien	23
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus der Literatur und anderen Quellen.....	25
Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus der Literatur und anderen Quellen.....	28
Tabelle 3-4 Prävalenz der TIO innerhalb der nächsten 5 Jahre	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	31
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	44
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	60
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr	61
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77
Tabelle 3-19: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM	79

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der TIO.	14
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Antikörper
BSC	<i>Best supportive care</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CTx	Carboxyterminales Typ 1 Kollagen-Telopeptid
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
InGeF	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	<i>International Unit</i>
LLN	<i>Lower limit of normal</i> (untere Grenze des Normbereichs)
NaPi	Natrium-Phosphat-Kotransportersystem
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PMT	Phosphaturischer mesenchymaler Tumor
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TIO	Tumorinduzierte Osteomalazie
VerfO	Verfahrensordnung
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
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 dagegensprechen.

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 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.“ [1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch „best supportive care“ (BSC) zur Linderung der Begleitscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst.“

Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 3.1.2 aufgeführt.

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 16.04.2021 eine Beratung gemäß § 8 der AM-NutzenV beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 23.06.2021 statt. Die Vorgangsnummer hierzu lautet: 2021-B-115. In dem Beratungsgespräch hat der G-BA für Burosumab zur Behandlung der „FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können bei Patienten ab 1 Jahr und älter“ folgende zVT festgelegt:

eine Phosphatsubstitution [2].

Im Beratungsgespräch führte der G-BA aus, dass die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet stark limitiert ist. Es konnten keine Cochrane Reviews, systematische Reviews oder Leitlinien identifiziert werden. Mangels höherwertiger Evidenz wurde daher eine Quelle ohne systematische Evidenz in die Evidenzsynopse aufgenommen, die aber letztendlich keine Berücksichtigung bei der Bestimmung der zVT fand. Zum Ableiten der zVT berücksichtigte der G-BA ausschließlich die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Anhand dieser Evidenz legte der G-BA im Anwendungsgebiet 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) substituiert 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.

Die Kyowa Kirin GmbH hat sowohl im schriftlichen Antrag als auch während des Beratungsgesprächs erläutert, dass ein großer Teil der TIO-Patienten auf eine Substitution mit Phosphat nicht anspricht. Trotz langjähriger Einnahme von oralem Phosphat tritt keine Verbesserung der TIO auf und die Patienten leiden zusätzlich an den schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen der Substitutionstherapie. Aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH stellt für diese Patienten die Phosphatsubstitution eine unzureichende Therapieoption dar und kann daher nach § 6 Abs. 2 und 3 der VerfO keine zVT im Anwendungsgebiet darstellen. Da keine spezifisch für die TIO zugelassenen Therapieoptionen existieren, kommt nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH lediglich eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Bestrahlung und Ablation oder BSC in Betracht. Die in Abschnitt 3.1.1 von der Kyowa Kirin GmbH benannte zVT im angestrebten Anwendungsgebiet von Burosumab ergibt sich aus der Anwendung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA:

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

Für das Anwendungsgebiet „Kinder ab einem Jahr und Erwachsene mit TIO“ sind keine spezifischen Arzneimittel zugelassen. Grundsätzlich kann jedoch eine Supplementation mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erfolgen, die zur Behandlung von Hypophosphatämien im Allgemeinen zugelassen sind.

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

Grundsätzlich ist im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung auch die Bestrahlung benigner Tumore erbringbar [3]. Sofern der Tumor lokalisierbar aber nicht vollständig resezierbar ist, ist eine Bestrahlung des Tumors in Erwägung zu ziehen und kann langfristig zu einer verminderten FGF23-Sekretion und Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase führen [4, 5]. In Einzelfällen können nicht resezierbare Tumore auch durch eine Ablation (z. B. Kryoablation oder Hochfrequenzablation) behandelt werden [6, 7]. Zudem erfordern die Folgeerscheinungen der TIO wie Skelettdeformationen und multiple Frakturen, teils schwere operative Eingriffe.

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

Im Anwendungsgebiet von Burosumab fanden bisher keine Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V statt.

Laut Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch Gesetz und zugelassene Ausnahmen) sind

Phosphatverbindungen im Falle einer vorliegenden „[...] Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Behandlung nicht behoben werden kann“ zu Lasten der gesetzlichen Krankversicherung verordnungsfähig [8].

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

Einzelfallberichte und Reviews nennen die vollständige Resektion des Tumors als Methode der ersten Wahl [9]. Dadurch wird bereits innerhalb von wenigen Tagen eine Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase erreicht und folglich auch eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt. Patienten, bei denen eine vollständige Resektion des Tumors durchgeführt werden kann, fallen jedoch nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab.

Sofern der Tumor zwar lokalisiert werden kann, eine vollständige chirurgische Resektion jedoch nicht möglich ist, können verschiedene nicht-medikamentöse Interventionen zur Behandlung der TIO eingesetzt werden. Aus der Literatur geht hervor, dass hier vor allem tumorablativ Verfahren, die Radiotherapie und die Radionuklid-Therapie mögliche Optionen zur Behandlung der TIO darstellen [4-7, 10]. Nicht selten sind die zugrundeliegenden Tumore jedoch aufgrund ihrer geringen Größe und ihres langsamen Wachstums nicht lokalisierbar [9, 11, 12]. Bei diesen Patienten erfolgt initial aufgrund fehlender Therapieoptionen eine Substitution mit hochdosiertem Phosphat und aktivem Vitamin D, um den chronischen Phosphatverlust zu kompensieren und der verminderten Knochenmineralisierung entgegenzuwirken. Dieser Therapieansatz ist historisch gewachsen und ist aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet. Die Wirksamkeit einer Phosphatsubstitution konnte jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert werden. Auch wenn dadurch bei manchen TIO-Patienten eine Verbesserung der Symptome erzielt werden kann, wird bei einem Großteil der TIO-Patienten das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentrationen im unteren Normbereich (*lower limit of normal* (LLN): 2,5 mg/dl), nicht erreicht [13, 14]. Folglich bleibt der chronische Phosphatverlust bestehen und führt zur Ausbildung von schwerwiegenden Folgeerkrankungen.

Ein wesentlicher Grund des Fehlschlagens der Substitutionstherapie stellt die kurze Halbwertszeit von Phosphat im Körper dar. Oral aufgenommenes Phosphat wird nach der Resorption im Dünndarm bereits innerhalb weniger Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Trotz einer mehrmals täglichen Gabe kann daher der Phosphatmangel bei Patienten mit TIO nicht ausgeglichen werden. Des Weiteren stimuliert die Einnahme von Phosphat die Sekretion des FGF23 und verstärkt zusätzlich den renalen Phosphatverlust [15]. Bedingt durch die häufige Einnahme des oralen Phosphats treten zudem gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Die Therapietreue wird dadurch weiter erschwert und führt nicht selten zu einer schlechten Compliance des Patienten. Wesentlich schwerwiegender sind jedoch die Folgeerkrankungen, die mit der jahrelangen Substitutionstherapie assoziiert sind: Vor allem 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 Patienten unabdingbar [9, 16, 17].

Das unzureichende Ansprechen auf die Phosphatsubstitution spiegelt sich auch in den Charakteristika der Studienteilnehmer der beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab in Patienten mit TIO wider. Obwohl die Patienten vor Studienbeginn im Mittel mehr als zehn Jahre lang eine Phosphatsubstitution erhielten, lag bei nahezu allen Patienten die Serumphosphat-Konzentration deutlich unterhalb des unteren Normbereichs ($LLN < 2,5 \text{ mg/dl}$) [18, 19]. Dass die Einnahme von Phosphat nur selten zu einer Normalisierung der avisierten Serumkonzentration bei TIO-Patienten führt, kann auch anderen Berichten zur Behandlung der TIO entnommen werden [20, 21]. Die Folgen dieser unzureichenden Versorgung des Körpers mit Phosphat sind schwer und führen zu erheblichen Einschränkungen der Patienten mit TIO im Alltag. Mehr als 90 % der Studienteilnehmer der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 gaben an, weiterhin an Knochenschmerzen zu leiden. 70 % der Studienteilnehmer litten zudem an einer ausgeprägten Fatigue. Hinzu kommen multiple schmerzhaft (Pseudo-)Frakturen, Skelettdeformationen und eine ausgeprägte Osteomalazie, die die schlechte Knochengesundheit der Studienteilnehmer unterstreichen. Darüber hinaus konnten bei einem Großteil der Studienteilnehmer bereits erhebliche Folgeerkrankungen festgestellt werden, die mit der Langzeittherapie mit Phosphat einhergehen: In beiden Studien litten rund 15 % der Patienten unter einer Nephrolithiasis. Außerdem wurde bei knapp 30 % der Teilnehmer der UX023T-CL201-Studie und 15 % der Teilnehmer der KRN23-002-Studie ein Hyperparathyreoidismus diagnostiziert [22, 23].

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 keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen neben Bestrahlung und Ablation des Tumors 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.

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 08/2022) entnommen [1].

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse abzubilden, fand eine orientierende Literaturrecherche nach relevanten Leitlinien statt. Es konnten jedoch keine Leitlinien oder Therapieempfehlungen für Patienten mit TIO identifiziert werden. Aufgrund dessen und angesichts der Seltenheit der TIO kann nicht davon ausgegangen werden, dass die benötigte Evidenz im Sinne der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (VerfO) vorhanden ist.

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 BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-115.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 07.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.
4. 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.
5. 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.
6. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L (2007): Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. N Engl J Med; 357(4):422-4.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. [Zugriff: 10.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-725/AM-RL-I-OTC-2022-05-04.pdf>.
9. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2021): Tumor-Induced Osteomalacia. Calcif Tissue Int; 108(1):128-42.

10. Shah R, Lila AR, Jadhav RS, Patil V, Mahajan A, Sonawane S, et al. (2019): Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review. *Endocr Connect*; 8(10):1330-53.
11. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, et al. (2013): Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*; 28(6):1386-98.
12. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. (2006): Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*; 91(6):2055-61.
13. Zuo QY, Wang H, Li W, Niu XH, Huang YH, Chen J, et al. (2017): Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. *BMC Musculoskelet Disord*; 18(1):403.
14. Wasserman JK, Purgina B, Lai CK, Gravel D, Mahaffey A, Bell D, et al. (2016): Phosphaturic Mesenchymal Tumor Involving the Head and Neck: A Report of Five Cases with FGFR1 Fluorescence In Situ Hybridization Analysis. *Head and neck pathology*; 10(3):279-85.
15. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*; 5(11):611-9.
16. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT (2017): Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep*; 7:90-7.
17. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT (2011): Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*; 18(3):R53-77.
18. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2021): Clinical Study Report - UX023T-CL201 EOS: A Phase 2 Open-label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-associated Osteomalacia.
19. Kyowa Kirin Co. Ltd. (2021): Clinical Study Report - Final Report: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched from the Phase 2 Trial.
20. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, Oheim R, et al. (2021): Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone*; 152:116064.
21. Verma A, Tewari S, Kannaujia A (2017): Perioperative management of patients with severe hypophosphataemia secondary to oncogenic osteomalacia: Our experience and review of literature. *Indian J Anaesth*; 61(7):590-3.
22. 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.
23. 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.

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 TIO

Die TIO ist eine sehr seltene und schwere Multisystemerkrankung, die durch Tumore ausgelöst wird, die vermehrt den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) sezernieren [1]. Bei den ursächlichen Tumoren handelt es sich hauptsächlich um benigne, phosphaturische mesenchymale Tumore (PMT), die überwiegend in den Extremitäten lokalisiert sind und sowohl im Knochen als auch im Weichteilgewebe oder in der Haut vorkommen können [2, 3]. Die Tumore sind biologisch sehr heterogen, häufig sehr klein und durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet [2].

FGF23 gilt als einer der wichtigsten Regulatoren der Serumphosphat-Homöostase im menschlichen Körper. Zum einen bindet FGF23 in den proximalen Tubuli der Niere an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, vermindert die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-2a und NaPi-2c) und führt damit zu einer Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption. Zum anderen inhibiert FGF23 das Enzym 1- α -Hydroxylase, was zu einer verminderten Synthese von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ führt. Der Mangel an aktivem Vitamin D seinerseits zieht eine unzureichende Phosphat- und Kalzium-Resorption im Dünndarm nach sich. Die Folgen der Überproduktion von FGF23 durch die PMT sind daher sowohl eine ausgeprägte Hypophosphatämie als auch ein Mangel an aktivem Vitamin D, die letztendlich in einer verminderten Mineralisierung des Knochens und einer Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels resultieren (Abbildung 3-1) [1, 2, 4, 5].

Phosphat spielt bei zahlreichen Stoffwechselwegen eine wichtige Schlüsselfunktion. Neben der Skelett- und Knochenmineralisierung zählen hierzu auch zelluläre Signalkaskaden, die Adenosintriphosphat-Synthese, der Energiestoffwechsel und die Desoxyribonukleinsäure- und Ribonukleinsäure-Synthese sowie die Bildung von zellulären Bestandteilen wie z. B. Phospholipiden. [6]. Der persistierende Phosphatverlust führt daher zu vielfältigen und komplexen Folgeerscheinungen, die mit erheblichen Belastungen im Alltag einhergehen.

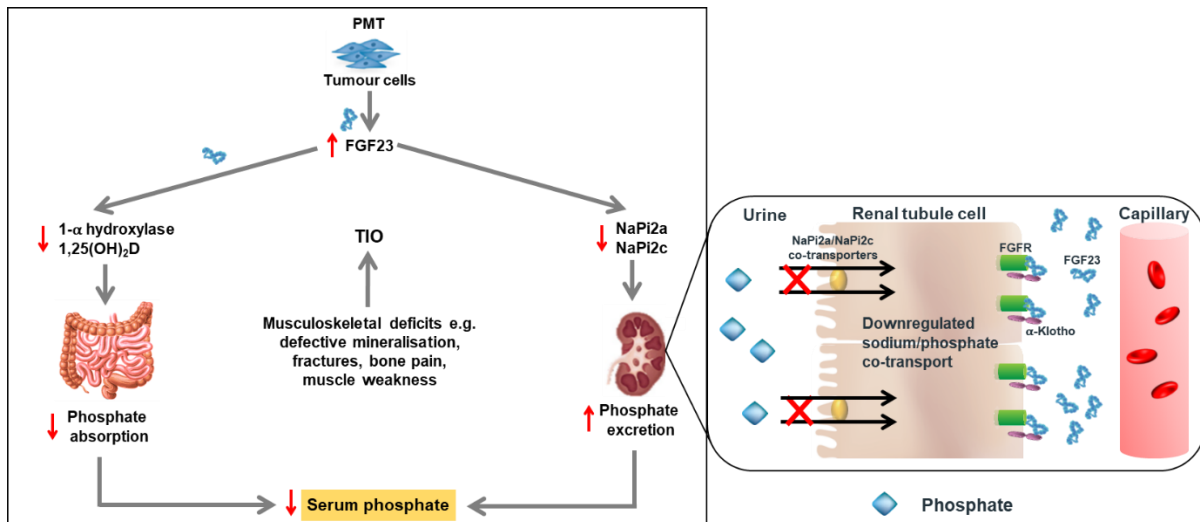


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der TIO.

(1,25(OH)₂D: 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (Calcitriol), FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, NaPi-2a/2c: Natrium-Phosphat-Kotransportersystem, PMT: phosphaturisch mesenchymaler Tumor, TIO: tumorinduzierte Osteomalazie). Abbildung angepasst nach [19, 20, 24, 25].

Diagnose und Folgeerkrankungen der TIO

Als wichtigste klinische Manifestation der tumorinduzierten Hypophosphatämie ist bei Erwachsenen die namensgebende Osteomalazie zu nennen. Diese geht mit starken Schmerzen einher und begünstigt die Ausbildung von (Pseudo-)Frakturen. Hinzu kommen unspezifische Symptome wie Muskelschwäche und -schmerzen, Fatigue, Knochenschmerzen, eine Abnahme der Körpergröße, Skelettdeformationen und eine beeinträchtigte Mobilität, die zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität führen [2, 7, 8]. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt ca. 40 – 50 Jahre. In der Literatur finden sich nur wenige Einzelfälle, bei denen die TIO-Diagnose bereits im frühen Kindesalter gestellt wurde [9]. Das klinische Bild der TIO unterscheidet sich in pädiatrischen Patienten nur leicht: Die chronische Hypophosphatämie zieht die Ausbildung einer Rachitis nach sich und kann neben den oben genannten unspezifischen Symptomen zu Wachstumsstörungen und einer Fehlstellung der Beine (*Genua vara* oder *Genua valga*) führen, die mit schweren Ganganomalien assoziiert ist [1]. Eine geschlechtsspezifische Prädisposition ist bisher nicht festgestellt worden.

Sowohl auf biochemischer als auch auf klinischer Ebene ähneln die Merkmale der TIO denen der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH), die ebenfalls durch eine FGF23-assoziierte Hypophosphatämie charakterisiert ist [10, 11]. Anders als bei der genetisch bedingten XLH treten bei der TIO die Symptome aufgrund der Pathophysiologie meist sehr spontan auf. Aufgrund der unspezifischen Symptome und der Seltenheit der Erkrankung wird die Diagnose der TIO analog zur XLH oft erst spät gestellt. Die vorliegende Symptomatik aus z. B. Knochen- und Muskelschmerzen sowie Fatigue wird zunächst häufig Muskel-Skelett-Erkrankungen, rheumatologischen oder neurologischen Erkrankungen zugeordnet. Zwischen dem Auftreten

der ersten Symptome und der eigentlichen Diagnose liegt daher oftmals ein langer Zeitraum, der sich über Jahre bis Jahrzehnte erstrecken kann. Zusätzlich sind die FGF23-Konzentrationen bei TIO-Patienten in den meisten Fällen deutlich höher als bei XLH-Patienten, was eine ausgeprägtere Hypophosphatämie und somit eine verstärkte Symptomatik zur Folge hat [12-14]. Da im Falle der TIO die ursächliche Hypophosphatämie nicht wie bei der XLH genetisch bedingt ist, kann der Körper auf die spontane Verschlechterung des Gesundheitszustandes nicht mit adäquaten Adaptionsmechanismen reagieren, was die Wahrnehmung der Symptome zusätzlich verschlimmern kann.

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei der Zielpopulation handelt es sich laut Fachinformation um 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.

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 [1, 2]. Für diese Patienten ist eine Therapie mit Burosumab nicht indiziert.

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 ausführlich dargelegt, kann bei einem wesentlichen Anteil der Patienten mit TIO der Tumor allerdings aufgrund kritischer Lokalisationen nicht vollständig reseziert, oder aufgrund der geringen Größe und des langsamen Wachstums nicht lokalisiert werden [15, 16]. Da keine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung steht, wird historisch bedingt eine Substitution mit oralem Phosphat begonnen. Dieser Behandlungsansatz ist jedoch wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben 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 von oralem Phosphat dazu führen, dass die angestrebte Serumphosphat-Konzentration von $\geq 2,5$ mg/dl erreicht wird. Bei diesem vernachlässigbar geringen Anteil der Patienten führt die jahrelange Einnahme von Phosphat allerdings nicht selten zur Ausbildung von schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen. 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.

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.

Bisherige Behandlungsoptionen

Der Abwesenheit von zielgerichteten Pharmakotherapien oder anderer Therapieoptionen geschuldet, existieren bis zum heutigen Tag weder Leitlinien noch einheitliche Therapieempfehlungen zur Behandlung der TIO. Innerhalb der in Abschnitt 3.2.1 charakterisierten Zielpopulation von Burosumab kann zwischen Patienten mit lokalisierbaren Tumoren und Patienten, bei denen der Tumor nicht lokalisiert werden kann, unterschieden werden. Für Patienten mit lokalisierbaren Tumoren, die z. B. aufgrund ihrer kritischen Lokalisation jedoch nicht vollständig reseziert werden können, stehen als nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten unter anderem eine Bestrahlung oder tumorablativ Verfahren zur Verfügung. Während es nach einer erfolgreichen Bestrahlung mitunter erst nach mehreren Jahren zu einer Stabilisierung der Serumphosphat-Homöostase und Abnahme des Frakturrisikos kommt [17], kann nach erfolgreicher (Radiofrequenz-)Ablation schon nach wenigen Wochen eine stabile Serumphosphat-Konzentration und damit einhergehend ein Rückgang der Symptome erreicht werden [18, 19]. Aufgrund der geringen Anzahl an berichteten Fällen in der Literatur, der mitunter unvollständigen Entfernung des Tumors und der teilweise geringen Nachbeobachtungszeit von weniger als zwei Jahren kann der Langzeiterfolg dieser Behandlungsoptionen jedoch nicht abschließend bewertet werden [17-20].

Unter Umständen kann der ursächliche Tumor jedoch nicht lokalisiert und somit auch nicht reseziert oder anderweitig durch nicht-medikamentöse Verfahren behandelt werden [15, 16]. Für diese Patienten steht bis zum heutigen Tag keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Mangels fehlender Therapieoptionen erfolgt in diesen Fällen daher eine orale Substitution mit Phosphat, um dem persistierenden Phosphatverlust entgegenzuwirken. Ziel hierbei ist es, bei den Patienten eine Serumphosphat-Konzentrationen im unteren Normbereich (LLN: $\geq 2,5$ mg/dl) zu erreichen. Aufgrund der in Abschnitt 3.1.2 ausführlich aufgeführten Limitationen der oralen Gabe von Phosphat kann dieses Therapieziel jedoch bei der Mehrzahl der Patienten nicht erreicht werden. Darüber hinaus steht keine weitere Therapieoption zur Verfügung, sodass eine rein symptomatische Behandlung zur Linderung von Schmerzen und den Folgeerscheinungen erfolgt. Neben teils sich wiederholenden und schweren orthopädischen Eingriffen, umfasst dies eine symptomatische Behandlung zur Linderung der persistierenden Knochen- und Gelenkschmerzen, der Muskelschwäche und Fatigue.

Krankheitsbelastung

Aufgrund der unzureichenden Behandlung der TIO und den schweren therapieassoziierten Folgeerscheinungen der jahrelangen Phosphatsubstitution, klagen die Patienten über eine große Krankheitsbelastung im Alltag. Mehr als 90 % der Teilnehmer der UX023T-CL201- und der KRN23-002-Studie gaben an, in der Vergangenheit unter Knochenschmerzen gelitten zu haben, und über 70 % berichteten von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt des Studienbeginns [21, 22]. Dies ist auf die im Allgemeinen sehr schlechte Knochengesundheit der Patienten zurückzuführen, die durch die verminderte Mineralisierung des Knochens und eine starke Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels bedingt ist. Beides wird durch eine Einnahme von Phosphat nicht behoben, da die Substitutionstherapie nicht die ursächliche gestörte Serumphosphat-Homöostase der Patienten wiederherzustellen vermag. Verdeutlicht wird die schlechte Knochengesundheit auch anhand der ausgeprägten Osteomalazie, die bei mehr als 60 % der Studienteilnehmer der UX023T-CL201-Studie zu Studienbeginn festgestellt wurde. Ebenso wurde bei allen Studienteilnehmern der KRN23-002-Studie, bei denen eine Knochenbiopsie durchgeführt wurde, eine schwere Osteomalazie nachgewiesen (3/3). Hinzu kommen zahlreiche (Pseudo-)Frakturen, die mit erheblichen Knochenschmerzen assoziiert sind. Insgesamt wiesen die 14 (UX023T-CL201) bzw. 13 (KRN23-002) Studienteilnehmer 249 bzw. 164 Frakturen auf, was im Schnitt mehr als 17 bzw. 12 Frakturen pro Patient entspricht.

Der chronische Phosphatverlust beeinträchtigt weiterhin den Energiestoffwechsel der TIO-Patienten und führt zu Muskelfunktionsstörungen, was Müdigkeit und Muskelschwäche bei den Patienten zur Folge hat. Übereinstimmend hiermit gaben mehr als 70 % der Studienteilnehmer der Studie UX023T-CL201 an, unter einer ausgeprägten Fatigue zu leiden. Eine retrospektive Analyse von 39 TIO-Patienten aus dem Jahr 2012 zeigt ebenfalls, dass alle untersuchten Patienten unter Muskel- und Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Fatigue litten [23]. Knochenschmerz war außerdem mit über 90 % das am häufigsten berichtete Symptom einer retrospektiven Analyse von 144 TIO-Patienten aus dem Jahr 2017 [24]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus Argentinien zur Krankheitslast der TIO, in der ebenfalls alle Patienten (8/8) angaben, an Knochenschmerzen zu leiden. Dazu wurden bei 87 % der Studienteilnehmer Frakturen identifiziert. Derselbe Anteil der Studienteilnehmer gab darüber hinaus an, unter starken Muskelschmerzen zu leiden und aufgrund der verminderten Mobilität im Alltag stark eingeschränkt zu sein. Auch hinsichtlich der Fatigue und der Lebensqualität bestätigte sich das allgemeine Bild der hohen Krankheitslast: Sowohl ein signifikant niedrigerer Score im Fatigue-Fragebogen FACIT-F, als auch signifikant niedrigere Scores in den Fatigue-, Schmerz- und generellen Domänen zur physischen Verfassung des SF-36-Fragebogens konnten bei TIO-Patienten erfasst werden. Niedrige Scores korrelieren in diesem Fall mit einer schwereren Fatigue und einer verminderten Lebensqualität der TIO-Patienten. Als Vergleichswerte dienten für den FACIT-F-Fragebogen die durchschnittliche US-Population, für den SF-36-Fragebogen die Durchschnittswerte der argentinischen Population mit chronischen Erkrankungen [8].

Die Vielzahl an Symptomen führt bei den TIO-Patienten zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Mobilität, was erhebliche Einschränkungen im Alltag nach sich zieht. Sowohl alltägliche Aufgaben im Haushalt, bei der Arbeit, wie auch die generelle Stimmung

sind negativ beeinträchtigt und führen zu einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität der Patienten [7, 8]. Zusammenfassend sind die Krankheitslast und damit auch der therapeutische Bedarf bei TIO-Patienten, die sich nicht einer kurativen Operation unterziehen können, sehr hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Burosumab

Mit Burosumab (Crysvita®), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die langanhaltend eine Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase bei TIO-Patienten erzielt. 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. Im Blutkreislauf des Patienten bindet Burosumab an FGF23 und hemmt dessen biologische Aktivität, wodurch die übermäßige Ausscheidung von Phosphat über die Nieren verhindert wird [25]. Die Produktion von Calcitriol wird gesteigert und die Darmabsorption von Kalzium und Phosphat gefördert. Gemeinsam tragen diese Maßnahmen zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase bei und stimulieren die Mineralisierung der Knochen. Dies wirkt sich unmittelbar auf die multiplen Einschränkungen der TIO-Patienten aus: Es kommt zu einer Linderung der stark ausgeprägten Knochen- und Gelenkschmerzen sowie zu einer Abnahme der Fatigue. Infolgedessen wird die physische Funktion, die körperliche Gesundheit und die Mobilität signifikant verbessert und die Lebensqualität erhöht. Dazu trägt auch der rasche Anstieg der Serumkonzentration des Prokollagen Typ 1 N-terminalen Propeptids (P1NP) und des Carboxyterminalen Typ 1 Kollagen-Telopeptids (CTX) bei, die als Marker für die Knochenbildung und Resorption gelten, und eine Zunahme der Knochenremodellierung und Verbesserung der Osteomalazie sowie Knochenqualität indizieren. Der allmähliche Rückgang zu den Ausgangswerten im Verlauf der Behandlung mit Burosumab reflektiert 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.

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 das Risiko von therapieassoziierten Folgeerkrankungen, wie z. B. Nephrokalzinosen oder Hyperparathyreoidismus, die häufig bei einer Phosphatsubstitution zu beobachten sind, unter einer Burosumab-Therapie auf ein Minimum reduziert wird [26].

Burosumab stellt damit die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapie für Kinder und Erwachsene mit TIO dar, die es ermöglicht, den hohen therapeutischen Bedarf zu decken. Im Gegensatz zur Substitution mit Phosphat, kann durch Burosumab erstmalig langanhaltend die Serumphosphat-Homöostase wiederhergestellt und damit das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich ($LLN \geq 2,5 \text{ mg/dl}$), erlangt 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 [7, 27]. Durch diesen innovativen Wirkmechanismus hat Burosumab das Potenzial, langfristig das Fortschreiten der Folgeerkrankungen des Phosphatverlustes aufzuhalten und bestehende Manifestationen zu berichtigen.

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.

Vorgehensweise zur Identifikation von relevanten Quellen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der TIO

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine aussagekräftigen, zusammenfassenden Angaben zur Epidemiologie der TIO. Insbesondere liegen keine Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus öffentlichen deutschen Quellen vor. Um dennoch eine valide Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der TIO vornehmen zu können, wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE über PubMed durchgeführt:

Zusätzlich erfolgte eine Suche auf den Onlineportalen von orpha.net, der *National Organization for Rare Disorders* sowie der Homepage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA).

Des Weiteren hat die Kyowa Kirin GmbH mittels GKV-Routinedaten eine Analyse zur Epidemiologie der TIO in Deutschland durchgeführt.

Angaben zur Prävalenz aus epidemiologischen Studien

Es konnten zwei epidemiologische Studien identifiziert werden, bei denen die Prävalenz und Inzidenz der TIO untersucht wurden. Diese werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

Endo et al. (2015) führten im Jahr 2010 eine epidemiologische Studie von FGF23-assoziierten hypophosphatämischen Erkrankungen in Japan durch, um die Prävalenz und das klinische Auftreten der Erkrankung zu klären [28]. Während in der Studie klare Aussagen zur Inzidenz der XLH getroffen werden, können die Autoren für die Prävalenz und Inzidenz von TIO keine konkreten Schätzungen abgeben. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass die in der Studie identifizierten Fälle von TIO nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab fallen, da sich fast ausnahmslos alle Patienten einer kurativen Operation unterzogen. Die Studie wird daher für die Herleitung der Prävalenz der TIO nicht berücksichtigt.

Abrahamsen et al. (2021) untersuchten anhand des nationalen Krankenhausregisters und unter Zuhilfenahme der nationalen Verschreibungsdatenbank die Prävalenz der TIO in Dänemark [29]. Um Patienten mit TIO zu identifizieren, wurden ICD-10-Codes und Codes von bildgebenden und chirurgischen Verfahren verwendet, die in Dänemark von allen ambulant oder stationär behandelten Patienten im nationalen Register der Krankenhausesentlassungen vorliegen. Um die Sensitivität der Analyse zu erhöhen, wurden zusätzlich Angaben zu Verschreibungen von aktivem Vitamin D aus der nationalen Verschreibungsdatenbank herangezogen. Die Analyse berücksichtigt alle verfügbaren Daten aus dem Zeitraum von 2008 – 2018. Da es keinen spezifischen ICD-10-Code für die TIO gibt, wurden verschiedene alternative ICD-10-Codes zur Identifikation von TIO-Patienten herangezogen:

E833A Hypophosphatämie,

E833B Vitamin-D-resistente Rachitis,

M838 Sonstige Osteomalazie im Erwachsenenalter.

Patienten mit dem ICD-10-Code E833A1, der in Dänemark für die XLH kodiert, einer genetisch bedingten Phosphatverlustkrankheit, wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Anhand der oben aufgeführten Kriterien wurden die identifizierten TIO-Patienten in 4 Kategorien zugeteilt:

A) *“Possible TIO”*: Diese Kategorie umfasst alle Patienten mit einem der berücksichtigten ICD-10-Codes.

B) *„Possible TIO with advanced imaging”*: Diese Kategorie umfasst alle Patienten mit einem der berücksichtigten ICD-10-Codes und mindestens einem bildgebenden Verfahren zur Tumordiagnose. Die Verschreibung für aktives Vitamin D wird in dieser Kategorie *nicht* berücksichtigt.

C) *„Probable TIO“*: Diese Kategorie umfasst alle Patienten mit einem der berücksichtigten ICD-10-Codes und einer Verschreibung für aktives Vitamin D.

D) *„Definitive TIO“*: Diese Kategorie umfasst alle Patienten mit einem der berücksichtigten ICD-10-Codes, mindestens einem bildgebenden Verfahren zur Tumordiagnose sowie einer Verschreibung für aktives Vitamin D.

Insgesamt konnten anhand der ICD-10-Codes im ersten Schritt 918 Patienten identifiziert werden (Kategorie A). Von diesen wurden 15 Patienten der Kategorie B zugeordnet und 67 Patienten der Kategorie C. Weniger als 5 Patienten erfüllten die Kriterien der Kategorie D. Da aus datenschutzrechtlichen Gründen in Dänemark Analysen erst ab einer Gruppengröße von mindestens 5 Teilnehmern veröffentlicht werden dürfen, wurden zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz ausschließlich die Kategorien B und C berücksichtigt. Nach dem Ausschluss von Überschneidungen zwischen den beiden Kategorien konnten letztendlich im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren **80 Patienten** mit TIO in Dänemark identifiziert werden

Die Autoren berechnen anhand dieser Patientenzahlen sowohl die Populationsprävalenz als auch die Kontraktprävalenz der TIO gemittelt über den Zeitraum von 2008 – 2018, sowie für das Jahr 2018 allein. Weiterhin finden sich einerseits Prävalenzen für alle Altersgruppen, andererseits sind auch gesondert Prävalenzen für TIO-Patienten aufgeführt, deren Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftrat.

Populationsprävalenz

Die Populationsprävalenz umfasst alle Patienten, die mindestens einmal in dem Beobachtungszeitraum (2008 – 2018) einen Arzt aufsuchten (entweder zur Durchführung eines bildgebenden Verfahrens oder für die Verschreibung von Vitamin D). Patienten, die im Verlauf der Studie eine kurative Behandlung der TIO erhalten haben, d. h. entweder eine chirurgische Resektion oder eine Bestrahlung, wurden in den Folgejahren nicht mehr berücksichtigt. Im Zeitraum von 2008 – 2018 konnten so insgesamt 72 Patienten identifiziert werden, die diese Kriterien erfüllten. Anhand dessen ergibt sich am Ende des Beobachtungszeitraums (2018) eine Prävalenz von **1,25 Fällen je 100.000 Personen**. Betrachtet man ausschließlich die Patienten, bei denen die Diagnose TIO im Erwachsenenalter gestellt wurde, ergibt sich eine Prävalenz von **0,89 Fällen je 100.000 Personen**. Die Angaben sind jedoch aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit (im Median 1,7 Jahre) mit Unsicherheiten behaftet, da unklar ist, ob die Patienten in den Folgejahren weiterhin behandlungsbedürftig waren und einen Arzt konsultierten. Letzteres kann auf eine mangelnde Symptomatik hindeuten, wodurch die Diagnose einer TIO angezweifelt werden kann, da Patienten im Anwendungsgebiet von Burosumab aufgrund ihrer schweren Symptomatik grundsätzlich behandlungsbedürftig sind. Die Angaben zur Populationsprävalenz sind daher mit hohen Unsicherheiten verbunden und höchstwahrscheinlich stark überschätzt.

Kontaktprävalenz

Zusätzlich wurde von den Autoren die *Kontaktprävalenz* bestimmt. In diese fließen lediglich Patienten ein, die im entsprechenden Kalenderjahr mindestens einmal einen Arzt aufgesucht haben („Kontaktepisode“). Im Gegensatz zur Populationsprävalenz umfasst die Kontaktprävalenz somit ausschließlich behandlungsbedürftige Patienten mit TIO. Im Jahr 2018 suchten 27 Patienten mit TIO einen Arzt auf, sodass sich eine Kontaktprävalenz von **0,47 Fällen je 100.000 Personen** ergibt. Berücksichtigt man ausschließlich Patienten, bei denen die TIO im Erwachsenenalter diagnostiziert wurde, beträgt die Kontaktprävalenz **0,325 Fälle je 100.000 Personen**. Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass Patienten auch außerhalb des Krankenhauses Vitamin D erhalten haben könnten und folglich nicht in der nationalen Verschreibungsdatenbank erfasst wurden. Eine Unterschätzung der Kontaktprävalenz kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Angaben zur Prävalenz aus öffentlichen Quellen

Zusätzlich zu der orientierenden Literaturrecherche wurde noch eine Recherche in öffentlichen Quellen durchgeführt. Weder auf dem Onlineportal orpha.net (www.orpha.net) noch auf dem Onlineportal *National Organization for Rare Disorders* konnten Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz der TIO identifiziert werden. Die einzige weitere Quelle, in der eine Angabe zur Prävalenz der TIO vorhanden ist, stellt die durch das *Committee for Orphan Medicinal Products*

(COMP) der EMA erteilten *Orphan Drug Designation* für Burosumab zur Behandlung der TIO aus dem Jahr 2018 dar. Zum Zeitpunkt der Verleihung der *Orphan Drug Designation* wurde die Prävalenz von TIO auf **0,01 Fälle je 10.000 Personen** innerhalb der EU geschätzt und liegt damit deutlich unterhalb der Grenze von 5 Fällen je 10.000 EU-Bürger, wodurch die Seltenheit des Vorkommens der Erkrankung verdeutlicht wird [30].

Angaben zur Prävalenz basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie der TIO in Deutschland

Aufgrund der Unsicherheiten und nur begrenzten Übertragbarkeit der Daten zur Prävalenz der TIO auf den deutschen Versorgungskontext, werden nachfolgend zur Bestimmung der Prävalenz der TIO Ergebnisse einer Analyse der Kyowa Kirin GmbH dargestellt.

Datenbasis

Die von der Kyowa Kirin GmbH in Kooperation mit dem InGeF (Institut für angewandte Gesundheitsforschung) der Hochschule Niederrhein und medizinischen Experten durchgeführte Analyse zur Epidemiologie der TIO in Deutschland nutzt als Datenbasis einen anonymisierten GKV-Routinedatensatz (Forschungsdatenbank des InGeF). Dieser Datensatz umfasst Informationen von etwa 9 Millionen Versicherten, woraus eine jährliche alters- und geschlechtsadjustierte Stichprobe von etwa 4 Millionen Versicherten generiert wird. Damit stellt der Datensatz eine repräsentative Stichprobe der gesamten deutschen Bevölkerung dar [31]. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich auf die Jahre 2014 – 2019, wobei eine retrospektive Quer- und Längsschnittanalyse für das Jahr 2019 durchgeführt wurde. Der Beobachtungszeitraum wurde aufgrund der geringeren Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitswesen im Jahr 2020, bedingt durch die Covid-19-Pandemie, gewählt [32]. Gerade bei seltenen Erkrankungen wie der TIO können so Verzerrungen und Unterschätzungen vermieden werden.

Studiendesign und Stichprobe

Das Design der Analyse wurde nach dem Vorbild der dänischen Registerstudie von *Abrahamsen et al.* gewählt [29, 33]. Da für die Diagnose der TIO kein spezifischer ICD-10-Code vorliegt, wurden folgende ICD-10-Codes in die Analyse eingeschlossen, die für die Diagnose der TIO infrage kommen:

- M83.8 Sonstige Osteomalazie im Erwachsenenalter
- E83.31 Vitamin-D-abhängige Rachitis
- E83.39 Störungen des Phosphatstoffwechsels und der Phosphatase, nicht näher bezeichnet

Untersucht wurden Patienten, die mindestens einen der obengenannten definierten ICD-10-Codes als gesicherte ambulante Diagnose in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium) oder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose dokumentiert bekamen. Für die Darstellung der Inzidenz 2019 durften die Patienten in den Vorjahren (2014 – 2018) keine der vordefinierten ICD-10-Codes aufweisen.

Ausgeschlossen aus der Analyse wurden Patienten mit folgenden ICD-10-Codes oder erhaltenen Arzneimitteltherapien (ATC-Code):

- B20-B24 HIV-Infektion
- C90.0 Multiples Myelom
- E20 Hypoparathyreoidismus
- E38.38 Fanconi-Syndrom
- E83.30 Familiäre hypophosphatämische Rachitis
- N17 – N19, N25 Chronische Nierenerkrankungen
- B03AC Behandlung mit einer Eiseninfusion
- M05BX05 Behandlung mit Burosumab

Aufgrund der Tatsache, dass kein spezifischer ICD-10-Code zur Identifikation der TIO existiert, wurden in Anlehnung an die Analyse von *Abrahamsen et al.* weitere Surrogate zur Bestimmung der Patientenpopulation herangezogen. Neben Surrogaten wie dem Vorhandensein von Verfahren zur Tumorlokalisation mittels moderner Bildgebung und Verfahren zur Tumorentfernung, wurde zusätzlich eine vorliegende Phosphatsubstitution der Patienten berücksichtigt, wodurch eine höhere Spezifität der Analyse gewährleistet ist (Tabelle 3-1) [34].

Tabelle 3-1: Herangezogene Surrogate zur Bildung der Kategorien

Surrogat	Definition
Bildgebung	PET, PET/CT, SPECT, SPECT/CT, EBT, Szintigrafie
Medikation	Alfacalcidol, Calcitriol, Phosphat, Calcium
Tumorentfernung	Chirurgische Tumorentfernung, Radiotherapie
CT: Computertomographie, EBT: Elektronenstrahltomographie, SPECT: <i>Single-Photon-Emissionscomputertomographie</i> (Einzelphtonen-Emissionscomputertomographie); PET: Positronen-Emissions-Tomografie	

Auf dieser Grundlage und angepasst an das deutsche Gesundheitssystem wurden insgesamt vier Kategorien gebildet, die sich wie folgt zusammensetzen:

- A) *Mögliche TIO*: Erfüllen der Einschlusskriterien (ICD-10-Codes)
- B) *Mögliche TIO mit erweiterter Bildgebung*: Erfüllen von A) und mindestens ein erweitertes bildgebendes Verfahren

- C) *Vermutete TIO*: Erfüllen von A) und mindestens eine Verordnung einer spezifischen Medikation oder mindestens eine Prozedur der Tumorentfernung
- D) *Definitive TIO*: Mindestens ein erweitertes bildgebendes Verfahren und mindestens eine Verordnung einer spezifischen Medikation oder mindestens eine Prozedur der Tumorentfernung

Sofern eine Gruppe weniger als fünf Patienten umfasst, kann diese Gruppe aus Datenschutzgründen nur als < 5 angegeben werden. Für etwaige Berechnungen dieser Population wurde mit einer Patientenzahl von 4 gerechnet.

Ergebnisse

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz im Jahr 2019 die Epidemiologie der TIO am besten abbilden kann. Dies liegt vor allem an sichereren Diagnosen aufgrund steigender Verfügbarkeit hochspezifischer diagnostischer Methoden und Methoden zur Tumorentfernung, sowie der steigenden Bekanntheit der TIO [35]. Um das Anwendungsgebiet von Burosumab vollständig abzudecken, wurden Patienten jeden Alters in die Analyse eingeschlossen. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit benignen Tumoren (gem. ICD-10-GM Kapitel D10 – D36) in der Analyse berücksichtigt, da die TIO nur in etwa 5 – 10 % der Fälle von malignen Tumoren verursacht wird [13, 36]. Außerdem kann so eine doppelte Zählung desselben Patienten verhindert werden, falls sowohl ein maligner, als auch ein benigner Tumor diagnostiziert wird. Innerhalb des Routinedatensatzes, der für die Analyse verwendet wurde, kann zusätzlich zwischen kontinuierlich Versicherten und der Gesamtzahl der Versicherten unterschieden werden. Für die Grundlage der Berechnungen wurde von der Gesamtzahl der Versicherten ausgegangen, da dies der Verwendung der adjustierten Stichprobe entspricht.

Anhand der ICD-10-Codes konnten im ersten Schritt 89 Patienten identifiziert werden (Kategorie A). Von diesen wurden < 5 Patienten der Kategorie B zugeordnet und 5 Patienten der Kategorie C. Kein Patient erfüllte die Kriterien der Kategorie D. Da für die TIO kein spezifischer ICD-10-Code vorliegt, wurden zur Bestimmung der Prävalenz ausschließlich die Kategorien B und C berücksichtigt, die weitere Parameter einschließen und somit eine genauere Schätzung der Prävalenz ermöglichen. Nach dem Ausschluss von Überschneidungen zwischen den beiden Kategorien konnten letztendlich **8 Patienten** (≥ 18 Jahre) mit TIO in der Stichprobe identifiziert werden. Aufgrund der Tatsache, dass unter den 8 Patienten kein Patient < 18 Jahren identifiziert werden konnte, erfolgt eine plausible Schätzung der Prävalenz, indem ausschließlich die erwachsenen Patienten der Stichprobe berücksichtigt werden. Bei insgesamt 3.546.935 erwachsenen Patienten in der Stichprobe (83 % der Gesamtstichprobe) ergibt sich damit eine Prävalenz von **0,226 Fällen je 100.000 Erwachsene** [37]. Hierbei ist zu beachten, dass unklar ist, wie viele Patienten sich erfolgreich einer kurativen Tumorresektion unterzogen haben und somit nicht mehr in das Anwendungsgebiet von Burosumab fallen.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzraten aus der Literatur und anderen Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate TIO	Altersgruppen
EU	<i>European Medicines Agency</i> [30]	0,1 auf 100.000 Personen	Kinder und Erwachsene
Dänemark	<i>Abrahamsen et al.</i> [29]	0,325 auf 100.000 Erwachsene	Erwachsene
Deutschland	<i>Kyowa Kirin GmbH</i> [33]	0,226 auf 100.000 Erwachsene	Erwachsene

Fazit zur Prävalenz

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stark limitiert. Es konnten lediglich drei potenzielle Quellen identifiziert werden, von denen zwei mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Die von der Kyowa Kirin GmbH durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse stellt die erste Analyse zur Epidemiologie der TIO in Deutschland dar und generiert somit Daten spezifisch aus dem deutschen Versorgungskontext.

Aus der epidemiologischen Studie von *Endo et al.* gehen keine Angaben zur Prävalenz der TIO hervor. Zudem fallen die TIO-Patienten der Studie nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab, da die Tumore der Patienten lokalisierbar und zum größten Teil kurativ resezierbar waren. Die epidemiologische Studie von *Endo et al.* lässt somit keine validen Rückschlüsse zur Prävalenz der TIO in Deutschland zu und wird daher im Folgenden nicht berücksichtigt.

Bei *Abrahamsen et al.* handelt es sich um die erste epidemiologische Studie zur TIO, die in Europa durchgeführt wurde. Im Vergleich zur Studie von *Endo et al.*, bei der lediglich eine Auswahl an Krankenhäusern befragt wurde, wird bei *Abrahamsen et al.* das nationale Patientenregister in Dänemark herangezogen, das Daten von allen Personen beinhaltet, die in Dänemark im Krankenhaus behandelt wurden. Somit ist grundsätzlich eine höhere Aussagesicherheit gewährleistet.

Unsicherheiten ergeben sich jedoch daraus, dass kein spezifischer ICD-10-Code für die TIO existiert. In der Studie von *Abrahamsen et al.* kamen verschiedene Varianten der Kodierung zum Einsatz, die das Entstehen von Fehldiagnosen begünstigen. Es wurden alle Patienten mit den ICD-10-Codes für Hypophosphatämie, Vitamin-D-resistente Rachitis und Osteomalazie im Erwachsenenalter berücksichtigt, die gleichzeitig einen lokalisierbaren Tumor aufwiesen oder eine Verschreibung von Vitamin D erhielten. Insbesondere bei Patienten mit nicht lokalisierbaren Tumoren ist daher fraglich, ob diese tatsächlich eine TIO aufwiesen oder an einer anderen Grunderkrankung litten, die analog zur TIO durch die Gabe von aktivem Vitamin D behandelt wird. Die Verschreibung von oralen Phosphatpräparaten oder TIO-spezifische Laborparameter wie z. B. die FGF23-Konzentration, die eine Abgrenzung zu den anderen Grunderkrankungen ermöglicht hätten, wurden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus weisen die Patienten eine extrem kurze Nachbeobachtungszeit auf (Mediane Nachbeobachtungszeit: 1,7 Jahre). Durch die geringe Gesamtbeobachtungszeit (10 Jahre) im Vergleich zur Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose (~ 5 Jahre), ist anzunehmen, dass sich eine große Anzahl der Patienten möglicherweise noch

im Prozess der Tumorlokalisation befindet. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass innerhalb der Studie nur wenige Operationen dokumentiert sind (< 5 Fälle).

Ungewöhnlich hoch ist auch die Anzahl an Kindern und Jugendlichen, die anhand der Auswahlkriterien in der Studie von *Abrahamsen et al.* der TIO zugeordnet wurden. 44 % der Patienten, die 2018 einen Arzt konsultierten und die Kriterien einer TIO erfüllten, waren Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren), 56 % dagegen Erwachsene (≥ 18 Jahre). Insbesondere bei Kindern ist die Hypophosphatämie häufig genetisch bedingt und nur in sehr seltenen Fällen mit FGF23-exprimierenden PMT assoziiert. Unterstützt wird dies durch Berichte zur TIO in der Literatur, die sich hauptsächlich auf erwachsene Patienten beschränken. Dagegen sind nur wenige Einzelfallberichte von TIO bei Kindern bekannt. Folglich sind die Angaben zur Prävalenz der TIO unter Berücksichtigung aller Altersgruppen höchstwahrscheinlich überschätzt und lassen keine valide Abbildung der Prävalenz der TIO in Deutschland zu. Da das durchschnittliche Alter bei der Diagnose ca. 40 – 50 Jahre beträgt und die TIO eine Erkrankung ist, die hauptsächlich im Erwachsenenalter auftritt, kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenzangaben, die ausschließlich Patienten ≥ 18 Jahre berücksichtigen, die validesten Angaben darstellen. Diese Einschätzung wird auch von den Autoren der Studie geteilt.

Anhand der für 2018 ermittelten Populationsprävalenz ergibt sich somit eine Prävalenz von 0,89 TIO-Patienten je 100.000 Erwachsenen. Diese Angabe ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da auch Patienten berücksichtigt wurden, die in den Folgejahren keinen Arzt konsultierten und somit unklar ist, ob diese Patienten weiterhin behandlungsbedürftig waren. Weiterhin stellt die niedrige Zahl an durchgeführten Operationen zur Tumorentfernung eine große Unsicherheit der Studie dar. Anhand der Daten zweier aktueller systematischer Reviews kann davon ausgegangen werden, dass bei rund 85 % der Patienten eine vollständige Tumoresektion erfolgt, die in über 90 % der Fälle erfolgreich verläuft [36, 38]. Berücksichtigt man ausschließlich Patienten, bei denen die TIO im Erwachsenenalter diagnostiziert wurde, beträgt die Kontaktprevalenz 0,325 Fälle je 100.000 Erwachsenen. Aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten wird die Analyse nicht zur Bestimmung der Prävalenz der TIO herangezogen.

Die von der Kyowa Kirin GmbH durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten basiert im Wesentlichen auf dem Design der Studie von *Abrahamsen et al.* und stellt die erste Analyse dar, die Daten zur Epidemiologie der TIO in Deutschland liefert. Eine wesentliche Unsicherheit der Analyse bleibt das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes für die Diagnose der TIO. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patienten mit anderen Grunderkrankungen als Fehldiagnosen in die Analyse einfließen und zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die unsichere Codierung der infrage kommenden Resektionen der Tumore.

Anders als *Abrahamsen et al.* wurden jedoch wesentliche Faktoren berücksichtigt um die Patientenpopulation besser abzugrenzen: Hierzu zählen vor allem Faktoren wie die Verschreibung von Medikamenten wie z. B. orales Phosphat oder auch die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Tumoren. Da die TIO nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auftritt [35, 36, 38], ist es schlüssig, dass alle 8 Patienten, die in der Routinedatenanalyse

identifiziert wurden, ≥ 18 Jahre alt waren. Auch das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten von 59 ± 20 Jahren ist ein Beleg dafür, dass die Analyse eine deutlich plausiblere Patientendemographie gegenüber der Studie von *Abrahamsen et al.* abbildet. Es kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass die Prävalenzangabe, die ausschließlich Patienten ≥ 18 Jahre berücksichtigt, die valideste Angabe darstellt. Die so ermittelte Prävalenz der TIO in Deutschland entspricht **0,226 Fälle je 100.000 Erwachsenen**. Trotz Fokussierung auf gutartige Tumore, kann insgesamt von einer Überschätzung der Prävalenz ausgegangen werden. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass jede Art von gutartigen Tumoren in der Analyse berücksichtigt wurde. Das Anwendungsgebiet von Burosumab ist jedoch auf Patienten mit mesenchymalen Tumoren beschränkt. Schließt man ausschließlich Patienten mit mesenchymalen Tumoren ein, so beträgt die Prävalenz **0,079 – 0,136 Fälle je 100.000 Erwachsenen** (35 – 60 % der Fälle).

Aus der *Orphan Drug Designation* geht eine Prävalenz von **0,1 Fällen je 100.000 Personen** hervor. Die Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet, da unklar ist, auf welchen Primärquellen diese beruht. Da die TIO nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auftritt, kann trotz fehlender Angaben davon ausgegangen werden, dass diese Prävalenzangabe ebenfalls ausschließlich Erwachsene mit TIO umfasst.

Somit liegen lediglich zwei Quellen vor, die eine Abschätzung der Prävalenz der TIO in Deutschland ermöglichen. Um die Unsicherheiten in der Schätzung abzubilden, wird sowohl eine Unter- als auch Obergrenze der Prävalenz für die TIO angegeben. Als Untergrenze wird die Angabe zur Prävalenz aus der *Orphan Drug Designation* der EMA herangezogen, die maßgeblich für die Verleihung des *Orphan-Drug*-Status für Burosumab war. Als Obergrenze dient die Angabe zur Prävalenz aus dem Jahr 2019 aus der Analyse der Kyowa Kirin GmbH, der ersten epidemiologischen Studie zur TIO, die in Deutschland durchgeführt wurde. Anhand dessen ergibt sich für die TIO in Deutschland eine geschätzte Prävalenzrate von **0,1 – 0,226 Fälle je 100.000 Erwachsenen**.

Angaben zur Inzidenz

Es existieren lediglich zwei Publikationen, in denen die Inzidenz der TIO untersucht wird [28, 29]. Dabei handelt es sich zum einen um die Studie von *Endo et al.*, die keine explizite Schätzung der Inzidenz der TIO vornimmt und deren identifizierten TIO-Patienten nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab fallen. Aufgrund von Irrelevanz wird diese Studie ausgeschlossen. Bei der anderen Publikation handelt es sich um die bereits zuvor ausführlich dargestellte epidemiologische Studie zur Prävalenz und Inzidenz von TIO in Dänemark von *Abrahamsen et al.* Basierend auf den neu aufgetretenen Fällen von TIO im Zeitraum von 2008 – 2018 ergibt sich hier eine Inzidenz der TIO von **0,13 Fälle je 100.000 Personenjahre** bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Dänemark. Berücksichtigt man ausschließlich die Fälle, die bei Erwachsenen im Zeitraum von 2008 – 2018 auftraten, so ergibt sich eine Inzidenz von **0,10 Fälle je 100.000 Personenjahre**. Auch in der Analyse der Kyowa Kirin GmbH zur Epidemiologie der TIO in Deutschland wurden Berechnungen zur Inzidenz durchgeführt. Hierbei ergibt sich in der relevanten Studienpopulation (Erwachsene ≥ 18 Jahre) eine Inzidenz von $\leq$ **0,113 Fällen je 100.000 Personenjahre**.

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenzraten aus der Literatur und anderen Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Inzidenzrate TIO	Altersgruppen
Dänemark	<i>Abrahamsen et al.</i> [29]	0,10 auf 100.000 Personenjahre	Erwachsene
Deutschland	<i>Kyowa Kirin GmbH</i> [33]	≤ 0,113 auf 100.000 Personenjahre	Erwachsene

Diese Angaben unterliegen hierbei den gleichen Unsicherheiten und Limitationen wie die Angaben zur Prävalenz im Abschnitt 3.2.3. Da es sich bei der TIO um eine chronische Krankheit handelt, hat die Inzidenz eine untergeordnete Bedeutung und ist daher 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 TIO in den nächsten 5 Jahren machen. Hinzu kommt, dass zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose der TIO mitunter teils Jahre oder Jahrzehnte vergehen, wodurch eine valide Schätzung der Änderungsrate weiter eingeschränkt wird. Da bisher keine Einflussfaktoren bekannt sind, die die Entstehung der TIO begünstigen und es sich bei der TIO um eine Erkrankung mit chronischem Charakter handelt, kann davon ausgegangen werden, dass im Laufe der nächsten 5 Jahre keine relevanten Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz zu erwarten sind.

Tabelle 3-4 Prävalenz der TIO innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026
Prävalenz (je 100.000 Erwachsene)	0,1 – 0,226	0,1 – 0,226	0,1 – 0,226	0,1 – 0,226	0,1 – 0,226

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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®)	70 – 157	Kinder (1 – 17 Jahre): -	62 – 139	Kinder (1 – 17 Jahre) ⁽¹⁾ : -
		Erwachsene (≥ 18 Jahre) 70 – 157		Erwachsene (≥ 18 Jahre) ⁽¹⁾ : 62 – 139

⁽¹⁾ Die TIO tritt nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf (Durchschnittsalter bei der Diagnose: 40 – 50 Jahre [35, 36, 38]). 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 mit TIO vernachlässigbar gering ist.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Die Angaben in Tabelle 3-5 ergeben sich aus den Bevölkerungs- und Versichertenzahlen, sowie den Angaben zur Prävalenz, die in Abschnitt 3.2.3 ausführlich hergeleitet worden sind. Wie dort aufgeführt, sind die epidemiologischen Angaben zur Prävalenz der TIO mit großen Unsicherheiten behaftet. Zur Ableitung der Zielpopulation wurde ausschließlich die GKV-Routinedatenanalyse der Kyowa Kirin GmbH sowie die Angabe zur Prävalenz in der *Orphan Drug Designation*, die für Burosumab 2018 durch das COMP verliehen wurde, herangezogen [30]. Berücksichtigt wurden zudem nur Patienten ≥ 18 Jahre, da dies die valideste Schätzung der Prävalenz darstellt. Begründet ist dies damit, dass die TIO nahezu ausschließlich bei erwachsenen Patienten auftritt: das Durchschnittsalter bei der Diagnose liegt bei 40 – 50 Jahren [35, 36, 38]. Pädiatrische Patienten mit TIO sind sehr selten und stellen eine Ausnahme dar [35, 36]. Bestätigt wird dies auch durch den Erlass der Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzepts (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) durch die EMA im Rahmen der Zulassung [39]. Folglich ist der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit TIO in der Zielpopulation vernachlässigbar gering. Zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation werden daher ausschließlich erwachsene TIO-Patienten berücksichtigt. Bei einer Bevölkerung von 69.488.809 Erwachsenen im Jahr 2019 [40] kann davon ausgegangen werden, dass insgesamt **70 – 157 Erwachsene** in Deutschland von TIO betroffen sind [41].

Da die Zielpopulation lediglich den Anteil der TIO-Patienten umfasst, die GKV versichert sind, wurde zusätzlich die Prävalenz bezogen auf die erwachsenen GKV-Versicherten TIO-Patienten bestimmt. Im Jahr 2019 waren **61.486.229 erwachsenen Personen** in der GKV versichert [42]. Anhand der zuvor bestimmten Prävalenzspanne ist davon auszugehen, dass die Anzahl der gesetzlich versicherten erwachsenen Patienten in der Zielpopulation von Burosumab **62 – 139 Erwachsene** beträgt [41].

Laut Fachinformation kommt eine Behandlung mit Burosumab für alle Patienten infrage, die an einer FGF23-assoziierten Hypophosphatämie, verursacht durch PMT, die entweder nicht resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, leiden. Patienten, mit resezierbaren Tumoren fallen dagegen nicht in das Anwendungsgebiet von Burosumab. Unklar ist, inwiefern diese Patienten tatsächlich von der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzrate umfasst sind. Während sich die *Orphan Drug Designation* auf alle Patienten mit TIO bezieht, unabhängig davon, ob der Tumor resezierbar ist oder nicht, berücksichtigt die GKV-Routinedatenanalyse der Kyowa Kirin GmbH Patienten, bei denen zumindest ein Versuch der Entfernung des Tumors unternommen worden ist. Auch wenn nicht sicher abgeschätzt werden kann, wie viele dieser Resektionen zur Heilung des Patienten führten, ist anhand von Angaben aus der Literatur jedoch davon ausgehen, dass eine Vielzahl der TIO-Patienten für eine kurative Operation infrage kommen und somit nicht in die Zielpopulation von Burosumab fallen [15, 23]. Auch in der Studie von *Endo et al.* konnte bei fast allen Patienten eine vollständige Resektion des Tumors erfolgen [28].

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor stellt das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes für TIO dar. Zur Identifikation von Patienten mit TIO wurden daher verschiedene alternative ICD-10-Codes verwendet, die auch zur Kodierung von anderen Grunderkrankungen mit ähnlichen Symptomen Anwendung finden. Insbesondere bei Patienten mit nicht lokalisierbaren Tumoren kann daher eine hohe Rate an Fehldiagnosen nicht ausgeschlossen werden. Im Falle der GKV-Routinedatenanalyse der Kyowa Kirin GmbH wurden weiterhin alle Patienten mit einem gutartigen Tumor in der Analyse berücksichtigt. Eine Beschränkung ausschließlich auf mesenchymale Tumore, die gemäß Anwendungsgebiet ursächlichen Tumore der TIO, führt zu **49 – 84 Erwachsenen** in der GKV (35 – 60 % der Zielpopulation). Weltweit wurden bisher weniger als 1000 Einzelfallberichte von TIO-Patienten veröffentlicht [2]. Zum einen reflektiert dies abermals die Seltenheit der Erkrankung, zum anderen kann anhand der Anzahl an Einzelfallberichten und der zuvor beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen werden, dass der Anteil an TIO-Patienten in Deutschland, die für eine Burosumab-Behandlung geeignet sind, sich eher im unteren Bereich der ausgewiesenen Spanne bewegt. Dies deckt sich auch mit Aussagen von praktizierenden Endokrinologen und Nephrologen in Deutschland, die überwiegend in die Behandlung der TIO-Patienten involviert sind. Aufgrund dessen sind die Angaben zur Zielpopulation höchstwahrscheinlich als überschätzt zu betrachten; die tatsächliche Größe der Zielpopulation wird sich eher am unteren Ende der angegebenen Spanne finden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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®)	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
⁽¹⁾ Die TIO tritt nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auf (Durchschnittsalter bei der Diagnose: 40 – 50 Jahre [35, 36, 38]). 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 mit TIO vernachlässigbar gering ist.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 3.2.3 hergeleiteten Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation. Hierbei handelt es sich um Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, 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. Bezogen auf die Prävalenz der GKV-versicherten TIO-Patienten beträgt die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV 62 – 139 Patienten. Dieser Anteil stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung die Zielpopulation dar.

Als Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, 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, wird ein nicht quantifizierbarer 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 im Wesentlichen anhand der Publikationen von Minisola et al., Florenzano et al. sowie Chong et al. [1-3].

Um die Prävalenz und Inzidenz zu bestimmen, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE in PubMed durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 07.07.2022 mit folgenden Suchbegriffen statt:

(((((epidemiolog*) OR prevalence) OR incidence)) AND (“tumor-induced osteomalacia“ OR “tumour-induced osteomalacia“ OR “oncogenic osteomalacia”)).

Darüber hinaus hat die Kyowa Kirin GmbH zur Bestimmung der Epidemiologie der TIO in Deutschland eine GKV-Routinedatensatzanalyse durchgeführt. Die Methodik hierzu ist ausführlich in Abschnitt 3.2.3 erläutert.

Ergänzend fand ebenfalls eine erweiterte Suche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken statt, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen (orpha.net, *National Organization of Rare Disorders* (NORD) und *COMP* der EMA). Die Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland sowie der Anzahl der GKV-Versicherten, wurden von den Internetpräsenzen des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit abgerufen.

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. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. (2017): Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17044.
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. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT (2011): Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*; 18(3):R53-77.
4. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. (2001): Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 98(11):6500-5.
5. Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, Ross R, Flombaum C, Gutgarts V (2021): Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clinical nephrology*; 95(2):104-11.
6. Imel EA, Econs MJ (2012): Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(3):696-706.
7. 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.
8. Jerkovich F, Nunez S, Mocarbel Y, Pignatta A, Elias N, Cassinelli H, et al. (2021): Burden of Disease in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. *JBMR Plus*; 5(2):e10436.
9. Crossen SS, Zambrano E, Newman B, Bernstein JA, Messner AH, Bachrach LK, et al. (2017): Tumor-induced Osteomalacia in a 3-Year-Old With Unresectable Central Giant Cell Lesions. *Journal of pediatric hematology/oncology*; 39(1):e21-e4.
10. Kinoshita Y, Fukumoto S (2018): X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev*; 39(3):274-91.
11. Goldsweig BK, Carpenter TO (2015): Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Curr Osteoporos Rep*; 13(2):88-97.
12. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, et al. (2008): Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*; 42(6):1235-9.

13. Li X, Jiang Y, Huo L, Wu H, Liu Y, Jin J, et al. (2020): Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*; 35(3):469-77.
14. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenicky 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. *J Bone Miner Res*; 33(8):1383-93.
15. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, et al. (2013): Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*; 28(6):1386-98.
16. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. (2006): Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*; 91(6):2055-61.
17. 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.
18. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L (2007): Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med*; 357(4):422-4.
19. 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.
20. 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.
21. Kyowa Kirin Co. Ltd. (2021): Clinical Study Report - Final Report: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched from the Phase 2 Trial.
22. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2021): Clinical Study Report - UX023T-CL201 EOS: A Phase 2 Open-label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-associated Osteomalacia.
23. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. (2012): Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*; 27(9):1967-75.
24. Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. (2017): The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*; 64(7):675-83.
25. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. European Medicines Agency (EMA) (2017): Crysvida. European Public Assessment Report. Summary of Product Characteristics [updated 12/03/2018]. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf.

27. 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.
28. 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. *Endocr J*; 62(9):811-6.
29. Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S (2021): Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int*; 109(2):147-56.
30. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation: Burosumab for the treatment of phosphaturic mesenchymal tumour (EMA/179384/2018). [Zugriff: 08/2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2011-public-summary-opinion-orphan-designation-burosumab-treatment-phosphaturic-mesenchymal-tumour_en.pdf.
31. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 25(1):106-9.
32. Wissenschaftliches Institut der AOK (2020): Starker Rückgang der Krankenhaus-Fallzahlen durch Coronavirus-Lockdown bei planbaren Eingriffen, aber auch bei Notfällen. [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2020/index_23739.html.
33. Kyowa Kirin GmbH (2022): Epidemiology of patients with tumor-induced osteomalacia in Germany - Analysis Protocol.
34. Kyowa Kirin GmbH (2022): Epidemiology of patients with tumor-induced osteomalacia in Germany - Code List.
35. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, Oheim R, et al. (2021): Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone*; 152:116064.
36. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. (2022): Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int*;
37. Kyowa Kirin GmbH (2022): Epidemiology of patients with tumor-induced osteomalacia in Germany - Output.
38. Rendina D, Abate V, Cacace G, D'Elia L, De Filippo G, Del Vecchio S, et al. (2022): Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 107(8):e3428-e36.
39. European Medicines Agency (EMA) (2017): PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities - 18 – 21 July 2017. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/pdco-monthly-report-opinions-paediatric-investigation-plans-other-activities-18-21-july-2017_en.pdf.
40. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12411-0005) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Altersjahre. [Zugriff: 04.08.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
41. Kyowa Kirin GmbH (2022): Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.
42. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Dezember 2019. [Zugriff: 08.07.2022]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2019.pdf.

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 3-17 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 Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3 darzustellen.

Vorbetrachtung

Burosumab (Crysvita®) wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, 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 [1]. Als zVT hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Phosphatsubstitution festgelegt [2].

Im Rahmen der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-115 führt der G-BA aus, dass die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet stark limitiert ist. Es konnten keine Cochrane Reviews, systematische Reviews oder Leitlinien identifiziert werden. Mangels höherwertiger Evidenz wurde daher eine Quelle ohne systematische Evidenz in die Evidenzsynopse aufgenommen, die aber letztendlich keine Berücksichtigung bei der Bestimmung der zVT fand. Zum Ableiten der zVT berücksichtigte der G-BA die Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Anhand dieser Evidenz legte der G-BA für Erwachsene und Kinder mit TIO als zVT eine Phosphatsubstitution fest [2].

Gemäß G-BA sind im Anwendungsgebiet von Crysvita® zur Behandlung der TIO Natriumglycerophosphat, Natriumphosphat, Phoxilium® und Reducto®-spezial zur Phosphatsubstitution zugelassen. Aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH finden Natriumphosphat Braun, Natriumglycerophosphat-Ampullen sowie Phoxilium® keine Anwendung im Behandlungsalltag der TIO-Patienten, da es sich in allen Fällen um eine für die Behandlung der TIO ungeeignete Konzentration handelt. Weiterhin ist die Darreichungsform von einer Infusionslösung für TIO-Patienten ungeeignet, da diese mindestens einmal täglich eine Infusion erhalten müssten. Folglich stellen die genannten Arzneimittel keine Behandlungsmöglichkeiten für TIO-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. 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 regelmäßige 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 in Abschnitt 3.1.2 erläutert, sieht die Kyowa Kirin GmbH lediglich *„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“* als alleinige zVT zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, 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.

Folglich wird in den folgenden Abschnitten auch *„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“* als zVT abgebildet.

In Abschnitt 3.2.4 wurde ausführlich erläutert, dass die TIO nahezu ausschließlich bei erwachsenen Patienten auftritt und weltweit nur wenige Einzelfälle von pädiatrischen und jugendlichen TIO-Patienten bekannt sind. Bestätigt wird dies auch durch den Erlass der Vorlage eines PIP durch die EMA im Rahmen der Zulassung [3]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der von der Kyowa Kirin GmbH durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse, bei der weder Kinder noch Jugendliche mit TIO identifiziert werden konnten. Aufgrund dessen wird auf eine Darstellung der Kosten für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren in Abschnitt 3.3 verzichtet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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.

Tabelle 3-7: 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 FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Angaben gemäß Fachinformation		
		Kontinuierlich: Einmal alle 4 Wochen	13	1 Tag
		Angaben gemäß klinischen Studien		
		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 Einzeldosen	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

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
<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> 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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab

Burosumab (Crysvita®) wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können [1]. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation von Crysvita® und den klinischen Studien zur Anwendung von Crysvita® bei TIO [1, 4, 5].

Angaben gemäß Fachinformation

Bei Erwachsenen 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).

Angaben gemäß klinischen Studien

In klinischen Studien wurde Burosumab bei Erwachsenen einmal alle vier Wochen als subkutane Injektion verabreicht [4, 5]. 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

Phosphat

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation von Reducto[®]-spezial [6, 7].

Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Phosphat nach den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumphosphatspiegels. Als Initialdosis können pro Tag 5 – 8 überzogene Tabletten, verteilt auf mehrere Einzeldosen gegeben werden. 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.

Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation von Alfalcidol HEXAL[®] [8].

Die Behandlung mit Alfalcidol erfolgt täglich unter zwei- bis vierwöchentlicher Messung der Plasmawerte von Calcium, Phosphat und Kreatinin. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Alfalcidol 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: Eine patientenindividuelle Therapie

Wie bereits erläutert, sieht die Kyowa Kirin GmbH „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“ als alleinige zVT zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Erwachsenen an.

Die Behandlung der TIO-Patienten ist abhängig von der Resektabilität und Lokalisierbarkeit der zugrundeliegenden Tumore sowie den spezifischen Krankheitssymptomen und ist daher auf die individuellen Bedürfnisse eines jeden Patienten zugeschnitten. Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, stellen bei lokalisierbaren, nicht resezierbaren Tumoren eine Bestrahlung

des Tumors, tumorablativ Verfahren, die Radiotherapie und die Radionuklid-Therapie mögliche Behandlungsoptionen dar [9-12]. Bei Patienten mit nicht resezierbaren oder nicht lokalisierbaren Tumoren erfolgt aufgrund fehlender Therapieoptionen initial eine Substitution mit hochdosiertem Phosphat und aktivem Vitamin D. Für Patienten, bei denen trotz einer Phosphatsubstitution die chronische Hypophosphatämie persistiert, stehen keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen eine bestmögliche symptomatische Behandlung erfolgt. Ziel hierbei ist es, die schweren Folgeerscheinungen der TIO wie z. B. Fatigue, (Muskel-)Schwäche, die anhaltenden Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Skelettdeformationen und multiple Frakturen durch Gabe von Analgetika inklusive Opioiden oder mit Hilfe von schweren orthopädischen Eingriffen zu lindern.

Da die Therapiemöglichkeiten abschließend in ihrer spezifischen Art patientenindividuell variieren, die Langzeiterfolge nicht bewertbar sind oder die zugrunde liegende Krankheitsursache nicht behandeln und mit diesen daher nur eine temporäre Verbesserung der Symptome angestrebt werden kann, kann eine allgemeine und universelle Behandlungsmethode oder -dauer nicht bestimmt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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 FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Angaben gemäß Fachinformation	
		Kontinuierlich: Einmal alle 4 Wochen	13 Tage
		Angaben gemäß klinischen Studien	
		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			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Patienten-individuell	Patienten-individuell
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. 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.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 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>		
		13 Tage	20 mg – 150 mg ($\triangleq$ 1 DSF à 20 mg – 5 DSF à 30 mg)	260 mg – 1.950 mg ($\triangleq$ 13 DSF à 20 mg – 65 DSF à 30 mg)
		<i>Angaben gemäß klinischen Studien</i>		
		13 Tage	70 mg ($\triangleq$ 1 DSF à 10 mg – 2 DSF à 30 mg)	910 mg ($\triangleq$ 13 DSF à 10 mg – 26 DSF à 30 mg)

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)
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 – 4.897,6 mg ($\triangleq$ 5 – 8 Tabletten à 612,2 mg)	1.117.265 mg – 1.787.624 mg ($\triangleq$ 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 ($\triangleq$ 1 – 3 WKA à 1 µg)	365 µg – 1.095 µg ($\triangleq$ 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				
Patienten-individuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
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. DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 3-9, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten

Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1, 6, 8]. 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 3-9 wurden der Fachinformation von Crysvida® und den klinischen Studien zur Anwendung von Crysvida® bei TIO entnommen [1, 4, 5].

Angaben gemäß Fachinformation

Die empfohlene Dosis Burosumab beträgt 0,3 mg/kg Körpergewicht einmal alle vier Wochen. In Abhängigkeit des Nüchtern-Serumphosphatwertes kann die Dosis in einem initialen Schritt von 0,3 mg/kg und in darauffolgenden Schritten von 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden. Die maximale Dosis beträgt 180 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 20 mg ($= \min[0,3 \text{ mg/kg} \times 77,0 \text{ kg} \approx 20 \text{ mg}; 180 \text{ mg}]$) bis 150 mg ($= \min[2 \text{ mg/kg} \times 77,0 \text{ kg} \approx 150 \text{ mg}; 180 \text{ mg}]$) Burosumab pro Patient pro Gabe [7]. Somit wird in der unteren Dosierungsspanne 1 Durchstechflasche à 20 mg Injektionslösung benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden 5 Durchstechflaschen à 30 mg Injektionslösung benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittlich Verbrauch 260 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 20 \text{ mg}$) bis 1.950 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 150 \text{ mg}$) Burosumab pro Patient. Dies entspricht 13 Durchstechflaschen à 20 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Durchstechflasche à } 20 \text{ mg}$) bis 65 Durchstechflaschen à 30 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 5 \text{ Durchstechflaschen à } 30 \text{ mg}$).

Angaben gemäß klinischen Studien

Die in klinischen Studien verabreichte Dosis Burosumab betrug im Median 0,854 mg/kg Körpergewicht einmal alle vier Wochen [4, 5].¹ 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 70 mg ($= 0,854 \text{ mg/kg} \times 77,0 \text{ kg} \approx 70 \text{ mg}$) Burosumab pro Patient pro Gabe [7]. Somit werden 1 Durchstechflasche à 10 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg Injektionslösung benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch 910 mg ($= 13 \text{ Behandlungstage} \times 70 \text{ mg}$) Burosumab pro Patient. Dies entspricht 13 Durchstechflaschen à 10 mg

¹ Die in den klinischen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 im Median verabreichte Dosis Burosumab betrug 0,854 mg/kg Körpergewicht einmal alle vier Wochen. Um Verzerrungen zu minimieren, wurde die mediane Dosis aus den Dosierungswerten der einzelnen Patienten zwischen Woche 20 (Ende der 16-wöchigen Titrationsphase von Burosumab) und Woche 176 (Zeitpunkt, zu dem letztmalig für $\geq 70\%$ der Studienteilnehmer Dosierungswerte vorlagen) gebildet.

(= 13 Behandlungstage $\times$ 1 Durchstechflasche à 10 mg) und 26 Durchstechflaschen à 30 mg (= 13 Behandlungstage $\times$ 2 Durchstechflaschen à 30 mg).

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

Phosphat

Die Angaben zum Verbrauch von Phosphat in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von Reducto[®]-spezial entnommen [6].

Die empfohlene Dosis Phosphat beträgt 5 bis 8 Tabletten pro Tag, entsprechend 3.061 mg (= 5 Tabletten à 612,2 mg) bis zu 4.897,6 mg (= 8 Tabletten à 612,2 mg) Phosphat, verteilt auf mehrere Einzeldosen.

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

Aktives Vitamin D

Die Angaben zum Verbrauch von aktivem Vitamin D in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen [8].

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 $\times$ 1 µg) bis 1.095 µg (= 365 Behandlungstage $\times$ 3 µg) an aktivem Vitamin D pro Patient. Dies entspricht 365 Weichkapseln à 1 µg (= 365 Behandlungstage $\times$ 1 Weichkapsel à 1 µg) bis 1.095 Weichkapseln à 1 µg (= 365 Behandlungstage $\times$ 3 Weichkapseln à 1 µg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird: Eine patientenindividuelle Therapie

Die gezielte zVT von Burosumab zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Erwachsenen, stellt alleinig die entsprechende patientenindividuelle Therapie dar. Da die Therapiemöglichkeiten in ihrer spezifischen Art patientenindividuell variieren, ist der konkrete jährliche Verbrauch pro Patient nicht sinnvoll darstellbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: 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® 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654878 AVP: 2.842,90 €	2.679,37 € [1,77 € ^a ; 161,76 € ^b]
	Crysvita®, 20 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654855 AVP: 5.675,36 €	5.350,06 € [1,77 € ^a ; 323,53 € ^b]
	Crysvita® 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 8.507,83 €	8.020,77 € [1,77 € ^a ; 485,29 € ^b]
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		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Stand Lauer-Taxe: 01.08.2022 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 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-10 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.08.2022 entnommen. Tabelle 3-10 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 festbetragsregelte 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei festbetragsregelten 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.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die GKV herangezogen. Mit den in Tabelle 3-10 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Burosumab*Crysvita® Durchstechflasche 10 mg/ml (PZN: 13654878)*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 2.310,90 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (10 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 2.842,90 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV [13]). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 161,76$ €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.679,37 € (= 2.842,90 € - 1,77 € - 161,76 €).

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

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 4.621,80 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (20 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 5.675,36 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV [13]). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 323,53$ €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 5.350,06 € (= 5.675,36 € - 1,77 € - 323,53 €).

Crysvita® Durchstechflasche 30 mg/ml (PZN: 13654861)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 6.932,70 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 1 ml (30 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 8.507,83 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV [13]). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 485,29$ €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 8.020,77 € (= 8.507,83 € - 1,77 € - 485,29 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde: Phosphat und aktives Vitamin D**Phosphat***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 AMPreisV 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 % ($\triangleq 1,20$ €) vom Apothekenverkaufspreis für verschreibungsfreie Präparate und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq 0,86$ €) 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 €).

Aktives Vitamin D*Alfacalcidol HEXAL[®] 1 µg Weichkapseln (PZN: 09122549)*

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

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

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-10 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.

Tabelle 3-11: 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 Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>			
	<i>Untere Spanne</i>			
	Crysvita®, 20 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654855 AVP: 5.675,36 €	5.350,06 €	13 DSF (13 Packungen)	69.550,78 €
	<i>Obere Spanne</i>			
	Crysvita®, 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 8.507,83 €	8.020,77 €	65 DSF (65 Packungen)	521.350,05 €
	<i>Spanne Burosumab gemäß Fachinformation</i>			69.550,78 € – 521.350,05 €
	<i>Angaben gemäß klinischen Studien</i>			
	Crysvita®, 10 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654878 AVP: 2.842,90 €	2.679,37 €	13 DSF (13 Packungen)	34.831,81 €
	Crysvita®, 30 mg/ml, Injektionslösung, 1 Durchstechflasche 1 ml, PZN: 13654861 AVP: 8.507,83 €	8.020,77 €	26 DSF (26 Packungen)	208.540,02 €
	<i>Burosumab gemäß klinischen Studien</i>			243.371,83 €

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 Jahr ^c
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				
Patienten-individuelle Therapie	Patientenindividuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
a: Tabelle 3-10 b: Tabelle 3-9 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen 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. PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; DSF: Durchstechflasche; WKA: Weichkapsel				

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 3-12 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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 FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Angaben gemäß Fachinformation		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
		Angaben gemäß klinischen Studien		
		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.	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie, die alleinig und unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer gesehen wird				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	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 3-12 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 bei erwachsenen TIO-Patienten der Serumphosphatspiegel in den ersten drei Monaten der Behandlung zwei Wochen nach jeder Dosis zu messen. Unter Annahme der 4-wöchentlichen Gabe von Burosumab entspricht dies drei Messungen. Darüber hinaus ist die Anzahl der Messungen nicht quantifizierbar [1]. 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 TIO 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 [8]. Da die zuvor aufgeführten Untersuchungen jeweils auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 [1, 6, 8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Burosumab (Crysvita®) Injektionslösung	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Angaben gemäß Fachinformation	
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
		Angaben gemäß klinischen Studien	
		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			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	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 [14].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab sowie den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 6, 8]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-15 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [14].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 1. März 2022, 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 3-15 und Tabelle 3-16).

Tabelle 3-15: 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 3-16: 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	Angaben gemäß Fachinformation			
		71,00 €	1	13	923,00 €
		Angaben gemäß klinischen Studien			
		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					
Patientenindividuelle Therapie	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 3-17 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.

Tabelle 3-17: 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 FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Angaben gemäß Fachinformation			
		69.550,78 € – 521.350,05 €	-	923,00 €	70.473,78 € – 522.273,05 €
		Angaben gemäß klinischen Studien			
		243.371,83 €	-	923,00 €	244.294,83 €

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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
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 + aktives 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					
Patienten-individuelle Therapie	Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
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.					

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 angezeigt bei 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. Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es bis zur Zulassung von Burosumab keine zufriedenstellende Behandlung gab [1, 15]. Eine Behandlung mit Burosumab wird bei allen Patienten mit TIO sowohl ohne Vortherapie als auch mit Vortherapie (orales Phosphat und aktives Vitamin D) angestrebt.

Kontraindikationen von Burosumab und 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 bzw. terminalen Niereninsuffizienz [1]. Die Daten aus den beiden pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 belegen die gute Verträglichkeit und das ausgewogene Nutzen-Risiko-Profil von Burosumab [4, 5]. Ein Studienteilnehmer beendete die Studie vorzeitig aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Im Gegensatz zu der Substitution mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, die mit schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. einem sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus einhergehen, ist das Risiko einer ektopischen Mineralisierung der Nieren sowie die Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus unter Burosumab nicht erhöht.

Zu erwartende Versorgungsanteile von Burosumab

Bei Patienten mit TIO ist zu beachten, dass die Behandlung mit Burosumab unterbrochen wird, sobald eine Behandlung des zugrundeliegenden Tumors initiiert wird. Vor Wiederbeginn der Behandlung mit Burosumab sollen in solchen Fällen die Serumphosphat-Werte des TIO-Patienten kontrolliert werden [1]. Aktuelle Daten zweier systematischer Reviews deuten darauf hin, dass der zugrundeliegende Tumor bei mehr als 85 % der Patienten lokalisierbar ist [16, 17]. Die vollständige Resektion des Tumors ist bei mehr als 90 % der TIO-Patienten erfolgreich [17]. Auch aus anderen Publikationen geht hervor, dass der Großteil der TIO-Patienten für eine

Operation infrage kommt [18-21]. Da die vollständige Resektion des Tumors im Regelfall innerhalb kurzer Zeit die ursächliche Hypophosphatämie behebt [22, 23], ist davon auszugehen, dass diese Patienten im Regelfall nicht mehr für eine Therapie mit Burosumab infrage kommen. Die generell hohe Rate an erfolgreichen vollständigen Resektionen mit anschließender Heilung [18] lässt den Schluss zu, dass eine Behandlung mit Burosumab in vielen Fällen nicht lebenslang erfolgt. Auch in den seltenen Fällen, in denen der Tumor bei der Diagnose nicht lokalisiert werden kann, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Burosumab nicht lebenslang erfolgt. Durch eine steigende Verfügbarkeit moderner Methoden zur Bildgebung und der Kostenübernahme dieser Verfahren ist davon auszugehen, dass die Anzahl an nicht-lokalisierbaren Tumoren in der Zukunft weiter abnimmt [24]. Die Behandlung von TIO-Patienten ist aufgrund dieser Tatsachen in einem stark dynamischen Kontext zu sehen.

Aufgrund dieser Vielzahl an Unsicherheiten sind die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Zielpopulation und damit auch die Versorgungsanteile von Burosumab im Anwendungsgebiet folglich als überschätzt anzusehen.

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.

Zu diesem Zeitpunkt kann aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten hinsichtlich der Zielpopulation keine Schätzung der Jahrestherapiekosten erfolgen. Die in Tabelle 3-17 dargestellten Jahrestherapiekosten pro Patient (Erwachsene ≥ 18 Jahre) sind für die gesamte Zielpopulation als Überschätzung anzusehen.

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 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 (SmPC/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 01.08.2022 aus der Lauer-Taxe.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den aktuell gültigen Fachinformationen von Crysvida[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] sowie den klinischen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Behandlung von TIO-Patienten mit Burosumab entnommen. Bei körperlsgewichtsabhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt.

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den aktuell gültigen Fachinformationen von Crysvida[®], Reducto[®]-spezial und Alfacalcidol HEXAL[®] entnommen. Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) vom 1. März 2022 entnommen.

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. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-115.
3. European Medicines Agency (EMA) (2017): PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities - 18 – 21 July 2017. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/pdco-monthly-report-opinions-paediatric-investigation-plans-other-activities-18-21-july-2017_en.pdf.
4. Kyowa Kirin Co. Ltd. (2021): Clinical Study Report - Final Report: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched from the Phase 2 Trial.
5. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2021): Clinical Study Report - UX023T-CL201 EOS: A Phase 2 Open-label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-associated Osteomalacia.
6. Hormosan Pharma GmbH (2005): Reducto®-spezial 602 mg/360 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. [Zugriff: 07.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=18633455&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#FOOTNOTES.
8. HEXAL AG (2011): Alfacalcidol HEXAL®; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. 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.
10. 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.
11. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L (2007): Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. N Engl J Med; 357(4):422-4.
12. Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, Garg A, Bajjal SS, Mithal A (2019): Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. JBMR Plus; 3(7):e10178.
13. 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: 31.05.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
14. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand 1. März 2022. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. [Zugriff: 07.08.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
 15. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation: Burosumab for the treatment of phosphaturic mesenchymal tumour (EMA/179384/2018). [Zugriff: 08/2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2011-public-summary-opinion-orphan-designation-burosumab-treatment-phosphaturic-mesenchymal-tumour_en.pdf.
 16. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. (2022): Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int*;
 17. Rendina D, Abate V, Cacace G, D'Elia L, De Filippo G, Del Vecchio S, et al. (2022): Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 107(8):e3428-e36.
 18. Li X, Jiang Y, Huo L, Wu H, Liu Y, Jin J, et al. (2020): Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*; 35(3):469-77.
 19. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, et al. (2013): Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*; 28(6):1386-98.
 20. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. (2012): Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*; 27(9):1967-75.
 21. 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. *Endocr J*; 62(9):811-6.
 22. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. (2017): Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17044.
 23. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2021): Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*; 108(1):128-42.
 24. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, Oheim R, et al. (2021): Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone*; 152:116064.

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 Produktinformation [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Art der Anwendung

Burosumab soll subkutan in Oberarm, 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.

Bei manchen Patienten kann eine Selbstanwendung/Anwendung durch eine Betreuungsperson infrage kommen. Sobald keine unmittelbaren Dosisanpassungen mehr zu erwarten sind, kann die Anwendung von einer Person vorgenommen werden, die in die Injektionstechniken eingewiesen worden ist. Nach der Einleitung der Behandlung oder nach einer Dosisänderung sollte die erste Selbstanwendung einer Dosis unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Die klinische Überwachung des Patienten, einschließlich der Überwachung der Phosphatspiegel, muss je nach Bedarf und entsprechend den Anweisungen gemäß Produktinformation fortgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven 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 in der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit oralen Phosphatpräparaten, aktiven Vitamin-D-Derivaten. Nüchtern-Serumphosphatwert 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 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 Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

Der Nüchtern-Serumphosphatwert 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.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***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 Burosumab 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 Burosumab verzichtet werden soll/die Behandlung mit CRYSVITA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt. 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.

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Produktinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien an Patienten mit XLH 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 mit XLH 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. In klinischen Studien an Erwachsenen mit TIO wurden Dosen von bis zu 2,0 mg/kg oder eine Höchstdosis von 184 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 Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Durchstechflasche vor der Anwendung nicht schütteln. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einweg-Spritzen und -Injektionsnadeln angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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 eingeleitet werden muss, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat [1].

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.

Die EMA hat in Anhang IV des EPAR folgendes geschlussfolgert [2]:

Ein-Jahres-Vermarktungsschutz

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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.

Nicht zutreffend. Es liegen keine Maßnahmen zur Risikominimierung im CHMP Assessment Report vor [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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 bestehen 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 [1, 3].

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 BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). [Zugriff: 10.08.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156556/anx_156556_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): CHMP Assessment report.

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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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	„Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden.“ (Seite 4 und Seite 5, Abschnitt 4.2) „Bei allen pädiatrischen Patienten sind nach Einleitung der Burosumab-Behandlung 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. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 2 Wochen der Nüchtern-Serumphosphatwert kontrolliert werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.2) „Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut gemessen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.2) „Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte in den ersten 3 Monaten der Behandlung 2 Wochen nach jeder Dosis zu messen und danach je nach Bedarf.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2) „Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des Referenzbereichs, sollte die nächste Dosis ausgesetzt und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut bestimmt werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2) „Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2) „Nach Abschluss der Behandlung des zugrundeliegenden Tumors sollen die Serumphosphatwerte nochmals kontrolliert werden, bevor die Behandlung mit Burosumab wiederaufgenommen wird.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2) „Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Ja

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)
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 7, 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 7, 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 7, 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 7, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um einen Rat

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der *Summary of Product Characteristics* (SmPC, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Crysvita® mit Stand vom August 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.

Die Anwendung von Crysvita® setzt gemäß SmPC 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 3-18 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-19: 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 3. Quartals 2022 zugrunde [2].

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 Patientengruppen.

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: 3. 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 BV (2018): CRYSVITA (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). [Zugriff: 10.08.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156556/anx_156556_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 07.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.