

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-115 Burosumab**

Stand: Juni 2021

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

### Burosumab

[FGF23-assoziierte Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO) <i>siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für: <ul style="list-style-type: none"><li>- 38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab M05BX05 Crysvita®	(bereits zugelassen: Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.)  <u>Neues Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> 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.
Natrium-glycerophosphat-Ampulle B05XA14 Fresenius	Zur Phosphatsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, schwere Hypophosphatämien. (Stand FI: August 2015)
Natriumphosphat Braun B05XA09	Ersatz von Phosphat bei Mangelerscheinungen (Stand FI: Mai 2015)
Calciumchlorid-Dihydrat/ Magnesiumchlorid-Hexahydrat B05ZB Phoxilium®	Phoxilium® ist für die Anwendung bei Patienten mit normwertigen Kalium- und Phosphat-Konzentrationen im Blut oder bei Hypophosphatämie bestimmt. (Stand FI: September 2017)
Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat	– Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens – Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. (Stand FI: Februar 2018)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

G04BC  
Reducto®-spezial

Vitamin-D

Calcitriol  
A11CC04  
Decostriol®

Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis, eine schwere, auf Vitamin D nicht ansprechende Form der Englischen Krankheit)  
(Stand FI: Februar 2020)

Alfacalcidol  
A11CC03  
Tevacidol®

Knochenerweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie-Syndrom.  
Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Tevacidol dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Stand Juni 2021

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2021-B-115 (Burosumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 19. Mai 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	10
Referenzen.....	12

## **Abkürzungsverzeichnis**

ANED	alive with no evidence of disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EBRT	external beam radiation therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PMT	phosphaturic mesenchymal tumor
PMTMCT	phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSTR	somatostatin receptor
TIO	tumor-induced osteomalacia
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 167 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

---

#### Shah R et al., 2019 [1].

Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review

#### **Fragestellung**

To describe a single-center experience with tumor-induced osteomalacia (TIO) involving the head and neck region followed by a comprehensive clinically oriented review of world literature for the same.

#### **Methodik**

##### Population:

TIO in head and neck region

Intervention/ Komparator: keine Einschränkung

Endpunkte: keine Einschränkung

##### Recherche/Suchzeitraum:

- original and review articles in PubMed till June 2019
- terms 'Tumour-Induced Osteomalacia', 'Oncogenic Osteomalacia', and 'Phosphaturic Mesenchymal Tumour'
- secondary search for relevant publications by handsearching through the reference lists of selected publications

Qualitätsbewertung der Studien: keine

## **Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 163 index cases from 109 publications (cohort 2)
- cohort 1: 7 patients attending Department of Endocrinology, KEM Hospital, Mumbai who were diagnosed with TIO from January 2005 till August 2018

Charakteristika der Population:

- Cohort 1:
  - four males and three females
  - mean age of  $42.7 \pm 10.6$  years
  - tumors were located in paranasal sinuses ( $n = 3$ ), maxilla ( $n = 2$ ), and intra-cranially ( $n = 2$ ).
  - All patients presented with bone pain and muscle weakness, while pathologic fractures ( $n = 4$ ) and local symptoms ( $n = 5$ ) were present in majority of patients.
  - Histopathologic findings revealed phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type (PMTMCT) in four patients, while the remaining three patients had PMT-OF (ossifying fibroma like), hemangiopericytoma, and odontogenic fibroma
- Cohort 2:
  - mean age was  $46 \pm 14$  years
  - equal male:female ratio
  - reported frequency of tumor sites, in descending order, are paranasal sinuses, mandible, intracranial, maxilla, oral cavity and others
  - half the patients (44.1%) had evident local symptoms. Bone pain and muscle weakness were most commonly reported. Late complications of hypophosphatemia such as fractures (61%) and bony deformities including kyphosis/scoliosis with resultant height loss (25.7%) were seen in a significant number of patients.
  - Four patients had metastatic disease with lymph node and/or lung metastasis.
  - Histopathologically, PMTMCT (48.7%) remains the most commonly reported tumor type followed by hemangiopericytoma (22.7%), PMT (phosphaturic mesenchymal tumor) of mixed epithelial and connective tissue type (9.4%), giant cell tumor (3.1%) and odontogenic fibroma (3.1%).

Qualität der Studien:

- Die Studienqualität wurde von den Autoren nicht bewertet. Da es sich um Fallberichte und Fallserien handelt, wird die Qualität als niedrig eingeschätzt.

Studienergebnisse:

- Cohort 1:
  - Three patients were cured with initial surgery, while four had persistent disease. No recurrence was documented in patients cured initially ( $n = 3$ ) over a mean follow-up of 17 months. Out of four patients with persistent disease, one patient was cured with repeat surgery only, two patients were cured with repeat surgery and external beam radiation therapy (EBRT), and one has stable disease after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).
- Cohort 2:

- primary treatment modality was surgery in most patients (97.5%)
- Two patients with intracranial tumors, who declined surgery, were treated with primary EBRT.
- Also, two patients received immediate post-operative EBRT for prevention of recurrence due to fear of incomplete tumor removal.
- Out of 148 patients for whom outcome data were available; 119 patients had complete initial response to surgery, 20 patients had persistent disease and 9 patients had recurrence as defined by worsening of post-operatively documented normal biochemistry over a variable period of 2–204 months.
- Patients with persistent/recurrent disease (n = 29) were predominantly managed with surgery (65.3%) and/or radiotherapy (30.7%). Among these patients 11 were reported to be alive with no evidence of disease (ANED) and remaining patients were managed with phosphorus supplements with/without other treatment modalities.

#### Discussion: Persistent/recurrent disease

Persistent/recurrent disease signifies failure of complete resection of the tumor after primary excision. ... After anatomic imaging to confirm the site of tumor recurrence, re-exploration of the surgical site along with attempted enbloc removal remains the preferred approach. Out of eleven patients with persistent/recurrent disease who have ANED on follow-up, eight have been treated with re-surgery alone.

In persistent cases multiple re-surgeries, radiotherapy, cinacalcet and octreotide have been used with limited success. Seufert et al. reported a patient with left thigh TIO localized on octreotide scintigraphy having complete resolution of phosphaturia and normalization of serum phosphorus with 50–100 µg of octreotide thrice a day in preoperative setting (125). However, this initial success has not been replicated in subsequent studies (34, 126). Extrapolating from patients with hypoparathyroidism with elevated FGF-23 and serum phosphorus levels, Gellers et al. advocated for the use of cinacalcet in the treatment of TIO (127). But development of hypercalciuria and hypocalcemia limits the use of cinacalcet in this cohort. Disease stability with dasatinib has been reported (55). As these tumors also express SSTR, PRRT remains a potentially useful option in tumors showing Krenning III/IV uptake on 68Ga-DOTATATE PET/CT (113). It has been more than a decade of successful utilization of two radiopeptides 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE for treatment of advanced neuroendocrine tumors (NETs) (128). After binding to SSTR these peptides are internalized in tumor cells and the released breakdown products in lysosomes mediate radioactivity-induced local damage (128). Apart from our case, we could not find any other experience with PRRT in TIO literature. In patients with persistent disease, treatment with oral phosphate supplements and calcitriol is continued for symptomatic improvement.



**Table 3** Summary of literature review.

Parameter	Value	No. of patients with available data
Age (years) (mean $\pm$ s.d.)	46 $\pm$ 14	160
Sex	81:81	162
Location of tumor % (no.)		163
Paranasal sinuses	43.7 (76)	
Mandible	21.5 (34)	
Intracranial	11.8 (19)	
Maxilla	9 (13)	
Oral cavity	6.2 (10)	
Skull	1.2 (2)	
Parotid	1.3 (2)	
Posterior neck	1.3 (2)	
Cervical vertebra	1.3 (2)	
Infratemporal fossa	0.7 (1)	
Mastoid antrum	0.7 (1)	
Thyroid	0.7 (1)	
Local symptoms % (no.)	44.1 (49)	111
Hypophosphatemic symptoms		
Muscle weakness % (no.)	77.9 (106)	136
Fractures % (no.)	61.2 (68)	111
Bone pains % (no.)	100 (142)	142
Bony deformities % (no.)	25.7 (27)	105
Duration of symptoms (months), median (IQR)	36 (24–72)	139
Biochemical profile		
S. Calcium (mg %) (mean $\pm$ s.d.)	8.9 $\pm$ 0.5	87
S. Phosphorus (mg %) (mean $\pm$ s.d.)		
Pre-op	1.4 $\pm$ 0.4	119
Post-op	3 $\pm$ 0.7	62
S. Alkaline phosphatase (U/L) (median (IQR))	313 (200–420)	95
TMP/GFR (median (IQR))	0.9 (0.6–1.3)	39
TRP (median (IQR))	61 (46.2–72.2)	21
PTH (pg/mL) (median (IQR))	55.9 (39.3–83.7)	73
1,25 (OH) <sub>2</sub> vitamin D <sub>3</sub> (pg/mL) (median (IQR))	18 (8.2–26.2)	46
FGF-23 (Pre-op) (median (IQR))		
X ULN	3.6 (1.8–6.8)	55
C-terminal (Ru/mL)	573 (234–1058)	33
Intact (pg/mL)	256 (131–393)	22
FGF-23 (Post-op)		
C-terminal (Ru/mL)	69.3 (36.5–138)	18
Intact (pg/mL)	14 (5.9–50)	15
Tumor size (cm) (median (IQR))	2.5 (1.8–3.2)	70
Localization imaging % (no.)		131
History and PE	16.7 (22)	
X-ray	2.3 (3)	
CT scan	25.9 (34)	
MRI	10.6 (14)	
Octreotide scintigraphy	20.6 (27)	
FDG-PET/CT	8.4 (11)	
Ga-DOTA-based PET/CT	11.4 (15)	
Selective venous sampling of FGF-23	3.8 (5)	
Primary modality of treatment % (no.)		160
Surgery	97.5 (156)	
Radiation therapy	1.2 (2)	
Combined surgery + radiation therapy	1.2 (2)	
Complete response to primary treatment % (no.)	80.4 (119)	148
Persistent disease % (no.)	13.5 (20)	148
Follow-up (months)	13 (5.2–36)	108
Recurrence % (no.)	7 (9)	128
Time to recurrence (months) (range)	2–204	



Parameter	Value	No. of patients with available data
Site wise persistence/recurrence % (no./no.)		
Paranasal sinuses	14.4 (7/4)	76
Mandible	17.6 (6/0)	34
Intracranial	36.8 (4/3)	19
Maxilla	7.6 (1/0)	13
Oral cavity	33.3 (1/2)	10
Thyroid	100 (1)	1
Secondary modality of treatment % (no.)		26
Surgery	65.4 (17)	
RT	30.8 (8)	
Chemotherapy	7.7 (2)	
Cinacalcet	7.7 (2)	
Octreotide	7.7 (2)	
Radiofrequency ablation	3.8 (1)	
PRRT	3.8 (1)	
Others	3.8 (1)	
Metastasis % (no.)	2.7 (4)	148
Histopathology % (no.)		158
PMTMCT	48.7 (77)	
PMT ossifying fibroma like	1.3 (2)	
PMT mixed epithelial and connective tissue type	9.5 (15)	
Malignant PMTMCT	3.2 (5)	
Hemangiopericytoma	22.8 (36)	
Giant cell tumor	3.2 (5)	
Odontogenic fibroma	3.2 (5)	
Glomangiopericytoma	2.5 (4)	
Malignant schwannoma	0.6 (1)	
Meningioma	0.6 (1)	
Salivary basal cell adenoma	0.6 (1)	
Ameloblastic fibrosarcoma	0.6 (1)	
Primitive mesenchymal tumor	0.6 (1)	
Arteriovenous hemangioma	0.6 (1)	
Spindle cell tumor with PMT features	0.6 (1)	
Cellular non-descript	0.6 (1)	
Chronic inflammatory tissue with fibrosis and epithelial cell rests	0.6 (1)	

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Whenever complete excision is not achieved, repeat surgical excision is recommended for accessible disease burden. In inoperable cases, radiotherapy, PRRT and medical management are suitable alternatives which should be decided by a multidisciplinary team on an individual basis.

#### Kommentare zum Review

Die Publikation erfüllt die Anforderung eines systematischen Reviews nicht, da keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt wurde. Weitere Limitation sind in eingeschränkter Suche in nur einer DB und der fehlenden Definition von detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien zu sehen.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021)  
am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	[mh rickets]
2	(osteomalacia OR rickets OR rachitis):ti,ab,kw
3	[mh Hypophosphatemia]
4	(Hypophosphatemia* OR (Hypo NEXT phosphatemia*) OR Hypophosphataemia* OR (Hypo NEXT phosphataemia*)):ti,ab,kw
5	[mh Mesenchymoma]
6	(Mesenchymoma*):ti,ab,kw
7	(phosphaturic AND mesenchymal):ti,ab,kw AND (tumor* OR tumour*):ti,ab,kw
8	{OR #1-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date Between Apr 2016 and Apr 2021

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	rickets[mh] OR Oncogenic osteomalacia[Supplementary Concept]
2	Osteomalacia[tiab] OR rickets[tiab] OR rachitis[tiab]
3	Hypophosphatemia[mh] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypo-phosphatemia*[tiab] OR Hypophosphataemia*[tiab] OR Hypo-phosphatemia*[tiab]
4	Mesenchymoma[mh] OR Malignant mesenchymal tumor[Supplementary Concept]
5	Mesenchymoma*[tiab]
6	phosphaturic[tiab] AND mesenchymal[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	<p>           criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))         </p>
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.04.2021

#	Suchfrage
1	rickets[mh] OR Oncogenic osteomalacia[Supplementary Concept]
2	Osteomalacia[tiab] OR rickets[tiab] OR rachitis[tiab]
3	Hypophosphatemia[mh] OR Hypophosphatemia*[tiab] OR Hypo-phosphatemia*[tiab] OR Hypophosphataemia*[tiab] OR Hypo-phosphatemia*[tiab]
4	Mesenchymoma[mh] OR Malignant mesenchymal tumor[Supplementary Concept]
5	Mesenchymoma*[tiab]
6	phosphaturic[tiab] AND mesenchymal[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Shah R, Lila AR, Jadhav RS, Patil V, Mahajan A, Sonawane S, et al.** Tumor induced osteomalacia in head and neck region: single center experience and systematic review. *Endocr Connect* 2019;8(10):1330-1353.



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-115**

**Kontaktdaten**

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

...zur Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der “Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter, ist eine optimale supportive Behandlung (Best Supportive Care) unter Berücksichtigung der Substitution von Phosphat und der Gabe von aktivem Vitamin D.

Stand des Wissens

Die Tumor-induzierte Osteomalazie ist eine seltene Paraneoplasie [1-4]. Eine Ursache ist die Überexpression des Fibroblast Growth Factors 23 (FGF-23). Hohe Serum- oder Plasmaspiegel von FGF-23 wurden erstmals im Jahr 2003 bei Patienten mit onkogener Osteomalazie nachgewiesen [5]. Der Pathomechanismus entspricht dem von Patienten mit hereditärer, hypophosphatämischer Osteomalazie, bei denen autosomal dominante Mutationen im FGF-23 Gen nachgewiesen wurden [6, 7].

Ursache dieser Paraneoplasie sind in der Regel kleine, gutartige, mesenchymale Tumore in Knochen oder Weichgewebe, die überall im Körper auftreten können [4, 5]. Sie sind molekulargenetisch durch den Nachweis unterschiedlicher Genfusionen mit Beteiligung von FGFR- und Fibronektin-Genen charakterisiert. Am häufigsten ist die Genfusion FN-FGFR1 bei etwa 40% der Tumore [8, 9].

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch die Paraneoplasie, d. h. Knochenschmerzen, Frakturen aufgrund der Osteomalazie, und Muskelschwäche. Die Patient\*innen haben eine ausgeprägte Hypophosphatämie aufgrund der FGF-23-induzierten Phosphaturie. In der Labordiagnostik werden neben den Parametern des Phosphat- und des Calcium-Stoffwechsels die Spiegel von FGF-23 bestimmt.

Entscheidend für die Therapie ist die Lokalisation des Primärtumors. Standard der Therapie ist die chirurgische Resektion. Bei kritischen Lokalisationen können andere Tumor-ablative Verfahren eingesetzt werden.

Bei Patient\*innen ohne kurative Resektionsmöglichkeit oder erfolgloser Lokalisation des mesenchymalen Tumors besteht die Therapie aus der Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D. Hiermit kann die Symptomatik erfolgreich beherrscht werden. Neue therapeutische Ansätze basieren auf dem Einsatz von Anti-FGF-23 oder Anti-FGFR-Antikörpern.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „der FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO), verursacht durch phosphaturische mesenchymale Tumore, die nicht kurativ reseziert oder lokalisiert werden können, bei Patienten ab einem Jahr und älter“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Nein

#### Referenzen

1. Drezner MK, Feinglos MN: Osteomalacia due to 1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol deficiency. Association with a giant cell tumor of bone. J Clin Invest 60:1046–1053, 1977. DOI: [10.1172/JCI108855](https://doi.org/10.1172/JCI108855)
2. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S et al.: Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers 3:17044, 2017. DOI: [10.1038/nrdp.2017.44](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.44)
3. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT: Tumor-induced osteomalacia. Bone Reports 7:90-97, 2017. DOI: [10.1016/j.bonr.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.09.002)
4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M et al.: Tumor-induced osteomalacia. Calcif Tissue 108:128-142, 2021. DOI: [10.1007/s00223-020-00691-6](https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6)
5. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al.: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 348(17):1656–1663, 2003. DOI: [10.1056/NEJMoa020881](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020881)
6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 26:345–348, 2000. DOI: [10.1038/81664](https://doi.org/10.1038/81664)
7. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al.: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6500–6505, 2001. DOI: [10.1073/pnas.101545198](https://doi.org/10.1073/pnas.101545198)
8. Lee JC, Jeng YM, Su SY et al.: Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour. J Pathol 235:539–545, 2015. DOI: [10.1002/path.4465](https://doi.org/10.1002/path.4465)

9. Lee JC, Su SY, Changou CA et al.: Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 29:1335–1346, 2016.  
DOI: [10.1038/modpathol.2016.137](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.137)