



IQWiG-Berichte – Nr. 1338

**Burosumab  
(X-chromosomale  
Hypophosphatämie,  
≥ 18 Jahre) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-12  
Version: 1.0  
Stand: 25.04.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie,  $\geq 18$  Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.02.2022

## Interne Auftragsnummer

A22-12

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Johannes Wagner, Medizinischer Gutachter Orthopädie, Unfallchirurgie, Sozialmedizin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Monika Helfert und Martha Kirchhoff.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Tobias Depke
- Katharina Frangen
- Marco Knelangen
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter**

Burosumab, Familiäre Hypophosphatämische Rachitis, Nutzenbewertung, NCT02526160

**Keywords**

Burosumab, Familial Hypophosphatemic Rickets, Benefit Assessment, NCT02526160

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>15</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	18
3.2.2 Verbrauch .....	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile .....	20
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>21</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>26</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>30</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab .....	3
Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab .....	8
Tabelle 5: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	16
Tabelle 7: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	22
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
XLH	X-linked Hypophosphataemia (X-chromosomale Hypophosphatämie)

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU formuliert eine abweichende Fragestellung. Dies ist nicht sachgerecht, zur Erläuterung siehe untenstehenden Abschnitt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Phosphatsubstitution in Verbindung mit einer Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol), durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### *Abweichende Fragestellung des pU*

Der pU weicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und unterscheidet bei Erwachsenen mit XLH 2 Patientengruppen:

- 1) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen
- 2) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen

Ein Ansprechen zeigt sich aus Sicht des pU hauptsächlich durch das Erreichen einer Serumphosphatkonzentration im unteren Normbereich von  $\geq 2,5$  mg/dl. Zusätzlich seien für die Bewertung des Therapieansprechens die Verbesserung klinischer Symptome zu betrachten.

Der pU geht insgesamt davon aus, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe anspricht. Da bei diesen Patientinnen und Patienten eine weitere Phosphatsubstitution aufgrund möglicher Nebenwirkungen nicht angezeigt sei, legt der pU für die von ihm als Population 2 definierte Patientenpopulation Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Population der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, betrachtet der pU in seinem Dossier nicht und legt für diese Patientenpopulation entsprechend keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

### ***Vorgehen des pU nicht sachgerecht***

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Zum einen sind aus der vom pU vorgelegten Evidenz die von ihm gewählten Kriterien des Ansprechens (Serumphosphatkonzentration  $\geq 2,5$  mg/dl und verschiedene Symptome) sowie die zeitliche Begrenzung des Ansprechens auf 1 Jahr nicht abzuleiten. Zum anderen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet derzeit auch nicht ableiten, dass für symptomatische Patientinnen und Patienten, die unter einer Phosphatsubstitution keine Verbesserung der klinischen Symptome erreicht haben, eine weitere Phosphatsubstitution grundsätzlich nicht mehr angezeigt ist. Auch der pU legt hierzu keine hinreichend überzeugende Argumentation vor.

Für seine Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, verweist der pU auf die Studie für die Zulassungserweiterung von Burosumab (RCT UX023-CL303). Der pU führt an, dass die Patientinnen und Patienten der Studie zu einem Zeitpunkt in der Anamnese bereits eine Phosphatsubstitution erhalten hatten, aber dennoch eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Daraus leitet der pU ab, dass die Patientinnen und Patienten nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben und überträgt diese Aussage auf die Gesamtpopulation der Erwachsenen mit XLH. Daher sei in Anbetracht des fehlenden Ansprechens und der möglichen Nebenwirkungen eine Phosphatsubstitution für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für deren Unwirksamkeit. Weitere Belege zu Nutzen oder Schaden einer Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben, legt der pU nicht vor.

In der Konsequenz legt der pU für die Patientenpopulation, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution anspricht, BSC als Vergleichstherapie fest, da aus seiner Sicht Therapiealternativen fehlen. Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt.

Der Argumentation des pU wird daher nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird ohne Unterteilung der Patientenpopulation für die gesamte Zielpopulation durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Der pU zieht für seine abweichende Fragestellung die RCT UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo für die Bewertung heran. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Der pU legt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo bei Erwachsenen mit XLH vor. In diese Studie wurden insgesamt 134 Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Einschlusskriterien waren zudem eine Serumphosphatkonzentration  $< 2,5$  mg/dl und das Bestehen von Skelettschmerzen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die Phosphat oder Vitamin-D-Metaboliten eingenommen hatten, sowie solche mit erhöhten Serumkalziumkonzentrationen oder Erhöhung der Serumkonzentration des intakten Parathormons.

Die Zuteilung erfolgte zufällig und stratifiziert nach Schmerzintensität und Region auf die Studienarme Burosumab (N = 68) und Placebo (N = 66). Die kontrollierte Behandlungsphase (Burosumab vs. Placebo) umfasste 24 Wochen. Danach wechselten die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Burosumabarm, in dem die Behandlung bis Woche 96 fortgesetzt wurde. In den Studienzentren der USA war eine Fortsetzung der Behandlung bis maximal Woche 149 möglich.

Die Burosumab- bzw. Placebo-Gabe erfolgte alle 4 Wochen subkutan. Als Begleittherapie war insbesondere die Einnahme von Schmerzmitteln in gleichbleibender Dosis und konstantem Behandlungsschema möglich. Die Einnahme von Phosphat oder aktivem Vitamin D (z. B. Calcitriol) zur Behandlung der XLH war in der Studie nicht erlaubt und eine bestehende Phosphatsubstitution musste bei Einwilligung zur Studienteilnahme abgesetzt werden. Laut Studienprotokoll bestand die Möglichkeit einer Rescue-Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, z. B. bei traumatischen Frakturen oder anstehenden ungeplanten Operationen. In diesen Fällen wäre der Prüfarzt oder die Prüfarztin hinsichtlich der Gruppenzuteilung der Patientin oder des Patienten entblindet und die Studienmedikation abgebrochen worden. Die Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie hätten weiterhin an der Studie teilnehmen und vorübergehend eine orale Phosphat- und Vitamin-D-Therapie erhalten können, die Daten ab der Entblindung sollten jedoch gemäß Protokoll nicht in die Auswertungen eingehen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mittlere Serumphosphatkonzentrationen, jeweils gemessen 2 Wochen nach Burosumabgabe (Mitte des Dosisintervalls), oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### ***Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus der Studie UX023-CL303 für die Nutzenbewertung***

Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt wurde.

Der G-BA hat für die Behandlung Erwachsener mit XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit der Gabe von Calcitriol oder Alfacalcidol zur Vitamin-D-Substitution festgelegt. In der Studie UX023-CL303 war die Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen. Es gab zwar die Möglichkeit, Phosphat und aktives Vitamin D unter bestimmten Bedingungen im Sinne einer Rescue-Therapie zu erhalten. Diese war jedoch nur dann vorgesehen, wenn bei einer Patientin oder einem Patienten während des placebokontrollierten Zeitraums ein akutes Ereignis eintrat, bei dem eine Behandlung der XLH mit Phosphat und aktivem Vitamin D als medizinisch notwendig erachtet wurde. Der in der Studie vorgesehene eingeschränkte Einsatz von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bildet somit den Einsatz im Versorgungsalltag nicht sachgerecht ab. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führen sollte. Da für die kontrollierte Studienphase in der Placebogruppe keine Behandlungsabbrüche aufgetreten sind, ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten keine Rescue-Therapie und somit keine Phosphatsubstitution erhalten haben.

Sachgerechte Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution im Sinne der Leitlinie (eine deutliche Parathormon-Erhöhung oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus) lagen in der Studie UX023-CL303 nicht in relevantem Ausmaß vor. Folglich wäre für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie indiziert gewesen.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit XLH liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab.

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.  c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Burosumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU formuliert eine abweichende Fragestellung. Dies ist nicht sachgerecht, zur Erläuterung siehe untenstehenden Abschnitt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Phosphatsubstitution in Verbindung mit einer Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol), durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Abweichende Fragestellung des pU

Der pU weicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab, da aus seiner Sicht bei Erwachsenen mit XLH 2 Patientenpopulationen zu betrachten sind, die sich hinsichtlich des Ansprechens auf eine Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D unterscheiden.

Für den pU ergeben sich folgende 2 Patientenpopulationen:

- 1) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen
- 2) Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen

Ein Ansprechen zeigt sich aus Sicht des pU hauptsächlich durch das Erreichen einer Serumphosphatkonzentration im unteren Normbereich von  $\geq 2,5$  mg/dl. Zusätzlich seien für die Bewertung des Therapieansprechens die Verbesserung klinischer Symptome (Abnahme von Knochen- und Gelenkschmerzen, Verbesserung der Osteomalazie, Rückgang von Frakturen

und Pseudofrakturen sowie eine verbesserte Mineralisierung von Knochen und Zähnen) zu betrachten.

Der pU geht insgesamt davon aus, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe anspricht (Population 2 des pU). Da bei diesen Patientinnen und Patienten eine weitere Phosphatsubstitution aufgrund des fehlenden Therapieansprechens und möglicher Nebenwirkungen nicht angezeigt sei, legt der pU für die von ihm als Population 2 definierte Patientenpopulation Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Population der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsubstitution ansprechen (Population 1 des pU), betrachtet der pU in seinem Dossier nicht und legt für diese Patientenpopulation entsprechend keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

### **Vorgehen des pU nicht sachgerecht**

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Zum einen sind aus der vom pU vorgelegten Evidenz die von ihm gewählten Kriterien des Ansprechens (Serumphosphatkonzentration  $\geq 2,5$  mg/dl und verschiedene Symptome) sowie die zeitliche Begrenzung des Ansprechens auf 1 Jahr nicht abzuleiten. Zum anderen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet derzeit auch nicht ableiten, dass für symptomatische Patientinnen und Patienten, die unter einer Phosphatsubstitution keine Verbesserung der klinischen Symptome erreicht haben, eine weitere Phosphatsubstitution grundsätzlich nicht mehr angezeigt ist. Auch der pU legt hierzu keine hinreichend überzeugende Argumentation vor.

Für die Kriterien des Ansprechens verweist der pU neben der im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbaren Leitlinie [3] auf narrative Reviews bzw. Expertenmeinungen [4-7] und auf Dokumente aus Nutzenbewertungen von Burosumab des G-BA [8-10] und durch die französische Haute Autorité de Santé (HAS) [11], die sich teilweise auf die Anwendung bei Kindern beziehen, sowie auf die Publikation von Insogna 2018 [12]. Entgegen der Darstellung des pU lässt sich der zitierten Literatur keine Aussage dazu entnehmen, dass eine Serumphosphatkonzentration im unteren Normalbereich bei Erwachsenen mit XLH ein entscheidendes Kriterium für das Ansprechen auf eine Phosphatsubstitution ist. Teilweise wird sogar explizit darauf hingewiesen, dass das Ziel der Behandlung nicht die Normalisierung der Serumphosphatkonzentration, sondern die Verbesserung der Symptome sei [5,7].

Die Begrenzung auf 1 Jahr ergibt sich für den pU aus der Publikation Carpenter 2011 [4] und Lambert 2019 [6] sowie der erwähnten HAS-Bewertung [11]. Dort finden sich zwar Empfehlungen zur Überprüfung der Substitutionstherapie nach 1 Jahr, ohne jedoch einen Abbruch der Behandlung zu empfehlen. Die in Carpenter 2011 beschriebene Möglichkeit, einen Therapieabbruch bei milden Symptomen und ausbleibender klinischer Verbesserung in Erwägung zu ziehen, beruht allein auf Erfahrungswerten. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbare Leitlinie Haffner 2019 [3] empfiehlt vielmehr eine

Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH, sofern keine Erhöhung des Parathormonspiegels oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus nachgewiesen wird.

Für seine Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, verweist der pU auf die Studie für die Zulassungserweiterung von Burosumab (RCT UX023-CL303 [12-19], siehe Abschnitt 2.3). Der pU führt an, dass die Patientinnen und Patienten der Studie zu einem Zeitpunkt in der Anamnese bereits eine Phosphatsubstitution erhalten hatten, aber dennoch eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Daraus leitet der pU ab, dass die Patientinnen und Patienten nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben und überträgt diese Aussage auf die Gesamtpopulation der Erwachsenen mit XLH. Daher sei in Anbetracht des fehlenden Ansprechens und der möglichen Nebenwirkungen eine Phosphatsubstitution für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Eine Verschlechterung unter einer Therapie ist allerdings kein Beleg für deren Unwirksamkeit. Weitere Belege zu Nutzen oder Schaden einer Phosphatsubstitution bei Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution angesprochen haben, legt der pU nicht vor.

In der Konsequenz legt der pU für die Patientenpopulation, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution anspricht, BSC als Vergleichstherapie fest, da aus seiner Sicht Therapiealternativen fehlen. Wie oben dargelegt, ist jedoch eine Phosphatsubstitution für alle symptomatischen Erwachsenen mit XLH angezeigt.

Der Argumentation des pU wird daher nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird ohne Unterteilung der Patientenpopulation für die gesamte Zielpopulation durchgeführt.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Burosumab (Stand zum 02.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Burosumab (letzte Suche am 02.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Burosumab (letzte Suche am 02.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Burosumab (letzte Suche am 09.11.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Burosumab (letzte Suche am 17.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo in seinen Studienpool einschließt und für die Bewertung heranzieht.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Der pU legt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie UX023-CL303 zum Vergleich von Burosumab mit Placebo bei Erwachsenen mit XLH vor. In diese Studie wurden insgesamt 134 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, deren XLH-Diagnose anhand klinischer und biochemischer bzw. molekularbiologischer Kriterien bestätigt wurde. Einschlusskriterien waren zudem eine Serumphosphatkonzentration  $< 2,5$  mg/dl und das Bestehen von Skelettschmerzen, die auf die XLH und die dadurch verursachte Osteomalazie zurückzuführen waren. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die in den letzten 14 Tagen vor der 2. Screeningsvisite Phosphat oder Vitamin-D-Metaboliten eingenommen hatten, sowie solche mit erhöhten Serumkalziumkonzentrationen oder Erhöhung der Serumkonzentration des intakten Parathormons.

Die Zuteilung erfolgte zufällig und stratifiziert nach Schmerzintensität (Frage 5 des Brief Pain Inventory, Durchschnittlicher Schmerz<sup>1</sup>) und Region (Nordamerika/Europäische Union vs. Japan vs. Südkorea) auf die Studienarme Burosumab (N = 68) und Placebo (N = 66). Die kontrollierte Behandlungsphase (Burosumab vs. Placebo) umfasste 24 Wochen. Danach wechselten die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Burosumabarm, in dem die Behandlung bis Woche 96 fortgesetzt wurde. In den Studienzentren der USA war eine Fortsetzung der Behandlung bis maximal Woche 149 möglich.

Die Burosumab- bzw. Placebo-Gabe erfolgte alle 4 Wochen subkutan. Die Dosierung von Burosumab betrug dabei 1 mg/kg Körpergewicht unter Beachtung der Höchstdosis von 90 mg und entsprach somit den Vorgaben der Fachinformation [20]; allerdings wurden bei Serumphosphatwerten oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs nicht wie in der Fachinformation geschildert die nächsten Dosen zurückbehalten bis wieder ein Serumphosphatwert unter dem Normalbereich gemessen wird, sondern es erfolgte eine Halbierung der gewichtsadaptierten Dosis bei Überschreiten eines Serumphosphatwertes von

---

<sup>1</sup> Der Einsatz von Frage 5 des BPI (durchschnittlicher Schmerz) als Stratifizierungsfaktor erfolgte in der Studie fälschlicherweise aufgrund eines Fehlers im Interactive Web Randomization System. Ursprünglich war die Stratifizierung nach Frage 3 des BPI (schlimmster Schmerz) vorgesehen.

5,0 mg/dl oder bei 2 aufeinanderfolgenden Überschreitungen von 4,5 mg/dl. Als Begleittherapie war insbesondere die Einnahme von Schmerzmitteln in gleichbleibender Dosis und konstantem Behandlungsschema möglich. Die Einnahme von Phosphat oder aktivem Vitamin D (z. B. Calcitriol) zur Behandlung der XLH war in der Studie nicht erlaubt, und eine bestehende Phosphatsubstitution musste bei Einwilligung zur Studienteilnahme abgesetzt werden. Laut Studienprotokoll bestand die Möglichkeit einer Rescue-Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, z. B. bei traumatischen Frakturen oder anstehenden ungeplanten Operationen. In diesen Fällen wäre der Prüfarzt oder die Prüfarztin hinsichtlich der Gruppenzuteilung der Patientin oder des Patienten entblindet und die Studienmedikation abgebrochen worden. Die Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie hätten weiterhin an der Studie teilnehmen und vorübergehend eine orale Phosphat- und Vitamin-D-Therapie erhalten können, die Daten ab der Entblindung sollten jedoch gemäß Protokoll nicht in die Auswertungen eingehen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mittlere Serumphosphatkonzentrationen, jeweils gemessen 2 Wochen nach Burosumabgabe (Mitte des Dosisintervalls), oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### **Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus der Studie UX023-CL303 für die Nutzenbewertung**

Die RCT UX023-CL303 eignet sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt wurde.

Der G-BA hat für die Behandlung Erwachsener mit XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution in Verbindung mit der Gabe von Calcitriol oder Alfacalcidol zur Vitamin-D-Substitution festgelegt. In der Studie UX023-CL303 war die Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D jedoch explizit ausgeschlossen. Es gab zwar die Möglichkeit, Phosphat und aktives Vitamin D unter bestimmten Bedingungen im Sinne einer Rescue-Therapie zu erhalten. Diese war jedoch nur dann vorgesehen, wenn bei einer Patientin oder einem Patienten während des placebokontrollierten Zeitraums ein akutes Ereignis eintrat, bei dem eine Behandlung der XLH mit Phosphat und aktivem Vitamin D als medizinisch notwendig erachtet wurde (z. B. eine traumatische Fraktur oder ein ungeplanter chirurgischer Eingriff). Der in der Studie vorgesehene eingeschränkte Einsatz von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bildet somit den Einsatz im Versorgungsalltag nicht sachgerecht ab. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass die Gabe von Phosphat zum Abbruch der Studienmedikation führen sollte. Da für die kontrollierte Studienphase in der Placebogruppe keine Behandlungsabbrüche aufgetreten sind, ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten keine Rescue-Therapie und somit keine Phosphatsubstitution erhalten haben.

Sachgerechte Gründe für den Verzicht auf eine Phosphatsubstitution im Sinne der Leitlinie [3] (eine deutliche Parathormon-Erhöhung oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus) lagen in

der Studie UX023-CL303 nicht in relevantem Ausmaß vor. So wurden nur Patientinnen und Patienten mit Symptomen in Form von Skelettschmerzen eingeschlossen und eine Parathormon-Erhöhung um mehr als das 2,5-fache des oberen Referenzwerts stellte einen Ausschlussgrund da. Nur bei 4,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bestand ein – nicht näher differenzierter – Hyperparathyreoidismus. Folglich wäre für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Phosphatsubstitution entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie indiziert gewesen.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit XLH liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.  c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der ausschließlich die Population der Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, betrachtet und für diese einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

**Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Burosumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die XLH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß der Fachinformation von Burosumab [20] im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Erwachsenen mit einer XLH.

Davon abweichend schränkt der pU die Zielpopulation weiter auf jene Erwachsene mit einer XLH ein, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen. Der Fachinformation [20] lässt sich diese Einschränkung jedoch nicht entnehmen. Das Vorgehen des pU wird in Abschnitt 3.1.3 dargestellt (siehe dort Schritt 3) und bewertet.

Nach Aussage des G-BA ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer XLH, da es sich um eine chronische Multisystemerkrankung handele, die u. a. durch ein unaufhaltsames Fortschreiten der Erkrankung und eine hohe Krankheitslast für die Betroffenen gekennzeichnet sei. Für die bisherigen Therapieoptionen beschreibt der pU eine unzureichende Wirkung sowie schwerwiegende Folgekomplikationen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei orientiert sich der pU an Quellen bzw. Ergebnissen aus vorangegangenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Burosumab [21].

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene in der GKV	-	61 224 389
2	Erwachsene mit XLH in der GKV	0,67–1,33 von 100 000	410–814
3	Erwachsene mit XLH in der GKV, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen	98,4 %	404–801

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie

**Schritt 1: Erwachsene in der GKV**

Zunächst ermittelt der pU auf Basis des GKV-Ausgabenprofils 2018 [22] die angegebene Summe der Versichertentage der Erwachsenen und berechnet eine Anzahl von 61 224 389 Erwachsenen in der GKV (22 346 901 902/365 Tage).

**Schritt 2: Erwachsene mit XLH in der GKV**

Der pU zieht die Studie von Hawley et al. [23] heran und setzt auf deren Basis eine Prävalenzrate von 0,67 bis 1,33 pro 100 000 Erwachsene an. Hierbei handelt es sich um die Auswertung eines Datensatzes aus dem Vereinigten Königreich für den Zeitraum der Jahre von 1995 bis 2016. Eine nähere Beschreibung findet sich in der vorangegangenen Dossierbewertung [21].

Durch die Multiplikation der Grenzen der Prävalenzrate mit der Anzahl der Erwachsenen aus Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 410 bis 814 Erwachsenen mit XLH in der GKV.

**Schritt 3: Erwachsene mit XLH in der GKV, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen**

Analog zum Vorgehen im vorangegangenen Verfahren setzt der pU mit Verweis auf Angaben aus der Zulassungsstudie UX023-CL303 einen Anteilswert in Höhe von 98,4 % für diejenigen an, die für mindestens 1 Jahr mit einer Phosphatsubstitution behandelt wurden und darauf nicht ansprechen. Der pU verrechnet den Anteilswert mit der Anzahl der Erwachsenen mit XLH in der GKV aus Schritt 2 und schlussfolgert hieraus eine Anzahl von 404 bis 801 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt – wie bereits in der Dossierbewertung im vorangegangenen Verfahren [21] – eine Unterschätzung dar. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

### ***Zu Schritt 2***

Eine potenzielle Unterschätzung ergibt sich dadurch, dass in der vom pU herangezogenen Quelle [23] zur Ermittlung der Prävalenzrate Personen mit fehlenden Werten (rund 24 %), bei denen das potenzielle Vorliegen einer XLH nicht abschließend bestimmt werden konnte, nicht weiter berücksichtigt wurden. Außerdem ist unklar, ob weitere Read-Codes zur Identifikation von Erwachsenen mit XLH hätten berücksichtigt werden müssen. Zudem weist eine vom pU finanzierte deutsche Routinedatenanalyse [24] auf höhere Prävalenzangaben hin, auch wenn diese Analyse – wie vom pU in Modul 3 B angemerkt – ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet ist.

### ***Zu Schritt 3***

Die vom pU vorgenommene Einschränkung des Anwendungsgebietes auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, ergibt sich nicht aus der Fachinformation [20] und trägt somit zur Unterschätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei.

Nach Aussage des G-BA ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind. Der pU geht darauf in seinen Ausführungen nicht weiter ein.

In der Gesamtschau ist eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation anzunehmen als vom pU angegeben.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Da die XLH eine genetische Erkrankung ist, geht der pU für die künftigen Jahre bis 2026 von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz aus. Entsprechend leitet er für diese Jahre keine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ab.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eine Phosphatsubstitution

Darüber hinaus weist der G-BA darauf hin, dass er im Rahmen der Behandlung mit einer Phosphatsubstitution von einer zusätzlichen Gabe einer Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder

Alfacalcidol) ausgeht. Der pU stellt in diesem Zusammenhang die Kosten für Alfacalcidol dar. Diese Angabe ist nicht als eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, sondern stellt eine ergänzende Gabe zur Phosphatsubstitution dar. Abweichend zum Vorgehen des G-BA definiert der pU Best supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die nachfolgenden Angaben des pU zur Phosphatsubstitution erfolgen ausschließlich auf Basis einer Phosphatsubstitution in oraler Darreichung in Form von Tabletten. Zugelassen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch außerdem die Arzneimittel Natriumglycerophosphat-Ampullen, Natriumphosphat Braun und Phoxilium als parenterale Darreichungsformen. Der pU argumentiert, dass die zugelassenen Wirkstoffe in Form einer Infusionslösung aufgrund ihrer Darreichungsform ungeeignet seien und keine Anwendung im Behandlungsalltag fänden, da täglich eine Infusion für die Patientinnen und Patienten notwendig sei. Deswegen stellt der pU ausschließlich die Kosten für eine orale Phosphatsubstitution in seinem Dossier dar.

Der pU liefert in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Best supportive Care, da dies nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [20,25,26].

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Burosumab und oralem Phosphat entsprechen der in den jeweiligen Fachinformationen [20,26] empfohlenen Anfangsdosis.

Der Verbrauch von Burosumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener (77 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [27] zugrunde.

Bei einer Dosisanpassung kann ein abweichender Verbrauch von Burosumab entstehen, wobei die Höchstdosis gemäß Fachinformation 90 mg alle 4 Wochen beträgt [20].

Für Alfacalcidol setzt der pU auf Basis der Fachinformation [25] eine Dosis von 1  $\mu\text{g}$  bis 3  $\mu\text{g}$  pro Tag an. Dabei handelt es sich gemäß Fachinformation um diejenige Dosis, auf die die meisten erwachsenen Patientinnen und Patienten ansprechen. Bei Verwendung der in der Fachinformation [25] angegebenen Erhaltungsdosis von in der Regel 0,25  $\mu\text{g}$  bis 1  $\mu\text{g}$  pro Tag kann ein abweichender Verbrauch entstehen.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Burosumab und einer oralen Phosphatsubstitution geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2022 wieder.

Für Alfacalcidol veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Burosumab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Gemäß Fachinformation wird Burosumab als Injektionslösung vertrieben [20], sodass eine weitere Zubereitung nicht erforderlich ist und dementsprechend keine Kosten gemäß Hilfstaxe anzusetzen sind.

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies begründet er u. a. damit, dass zusätzlich notwendige Untersuchungen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen. Gemäß Fachinformationen [25,26] sind für die orale Phosphatsubstitution bzw. Alfacalcidol verschiedene Blutuntersuchungen durchzuführen, die bei Burosumab gemäß Fachinformation [20] jedoch lediglich empfohlen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Burosumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 326 316,12 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage des vom pU veranschlagten Verbrauchs plausibel. Bei abweichendem Verbrauch (bis zu 90 mg alle 4 Wochen [20], siehe Abschnitt 3.2.2) können abweichende Arzneimittelkosten entstehen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen.

Der pU ermittelt für die orale Phosphatsubstitution Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 400,04 € bis 640,06 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind.

Für Alfacalcidol ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 346,90 € bis 1040,69 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten für Alfacalcidol sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags nicht berücksichtigt. Bei Verwendung der regelhaften Erhaltungsdosis (0,25 µg bis 1 µg Alfacalcidol [25], siehe Abschnitt 3.2.2) können niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Bei Verwendung von Calcitriol können die Jahrestherapiekosten für aktives Vitamin D abweichen.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine Behandlung mit Burosumab für Erwachsene mit XLH angestrebt wird, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen. Auf Basis der Zulassungsstudie UX023-CL303 nimmt der pU an, dass dieser Teilpopulation 98,4 % der behandlungsbedürftigen Erwachsenen mit XLH zuzuordnen sind.

Die Kontraindikationen von Burosumab gibt der pU weitgehend korrekt gemäß der Fachinformation [20] wieder.

Der pU erläutert, dass keine validen Angaben über die Entwicklung der Versorgungsanteile gemacht werden können. In diesem Zusammenhang verweist er auf die BurGER-Studie sowie die IdeFIX-Studie, die von ihm finanziert werden und zurzeit an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt werden. In die Studien wurden Erwachsene mit XLH eingeschlossen mit dem Ziel, den Versorgungskontext in Deutschland darzustellen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Burosumab wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b</sup>	eine Phosphatsubstitution <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.  c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Burosumab	Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren <sup>b, c</sup>	404–801	<p>Die Anzahl basiert auf einer vom pU im 1. Verfahren zu Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet angegebenen und als Unterschätzung bewerteten Anzahl. Die Spanne wird aus folgenden Gründen als Unterschätzung bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In der vom pU herangezogenen Quelle zur Prävalenz werden Patientinnen und Patienten, bei denen das potenzielle Vorliegen einer XLH nicht abschließend bestimmt werden konnte, nicht weiter berücksichtigt, und es ist unklar, ob weitere Codes zur Identifikation von XLH-Erkrankten hätten berücksichtigt werden müssen. Es wurde zusätzlich zu der vom pU herangezogenen Quelle eine vom pU finanzierte Routinedatenanalyse für Deutschland identifiziert, die eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist als vom pU im Dossier angegeben.</li> <li>▪ Die Einschränkung auf jene Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, ist nicht vorzunehmen.</li> </ul>
<p>a. Angabe des pU  b. Der pU schränkt die Zielpopulation weiter auf Erwachsene mit XLH ein, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen. Auf diese Teilpopulation bezieht sich die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten.  c. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Burosumab	Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren	325 393,12	0	923	326 316,12	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei dem von ihm veranschlagten Verbrauch plausibel. Bei abweichendem Verbrauch (bis zu 90 mg alle 4 Wochen [20]) können abweichende Jahrestherapiekosten entstehen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Phosphatsubstitution	Patientinnen und Patienten mit XLH ab 18 Jahren	400,04–640,06	0	0	400,04–640,06	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind auf Basis der Anfangsdosis plausibel.
(+ aktives Vitamin D) <sup>b</sup>		346,90–1040,60	0	0	346,90–1040,60	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Bei abweichendem Verbrauch bei Verwendung der Erhaltungsdosis (0,25 µg–1 µg [25]) können niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. <sup>c</sup>
<p>a. Angaben des pU  b. Laut Vorgabe des G-BA wird zusätzlich zur Phosphatsubstitution von einer Vitamin-D-Substitution mit Alfacalcidol oder Calcitriol ausgegangen. Der pU macht Kostangaben für Alfacalcidol.  c. Bei Verwendung von Calcitriol können abweichende Jahrestherapiekosten entstehen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### ***„Qualifikation der Ärzte***

*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 in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel subkutan injiziert werden. Die Höchstmenge je Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Bei einer größeren Menge ist das Arzneimittel an verschiedenen Stellen zu injizieren.*

##### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

##### ***Ektopische Mineralisierung***

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

##### ***Hyperphosphatämie***

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

##### ***Serum-Parathormon***

*Aufgrund eines möglichen Anstiegs des Serum-Parathormons, gilt es, dies in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.*

##### ***Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit***

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

##### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sonstige Wechselwirkungen***

*Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin D Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und*

*Hyperkalzämie erhöhen kann. Bei der Kombination mit kalzimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.*

### **Meldung von Nebenwirkungen**

*Nebenwirkungen sind an den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu melden.*

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität**

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen**

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

### **Überdosierung**

*Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, Burosumab abzusetzen und die biochemische Reaktion zu beobachten.*

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

*Die Durchstechflasche darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einwegspritzen und Injektionsnadeln angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.*

*Burosumab sollte im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C), nicht eingefroren und vor Licht geschützt gelagert werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(7): 435-455. <https://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1381-1388. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.340>.
5. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014; 3(1): R13-30. <https://dx.doi.org/10.1530/EC-13-0103>.
6. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A et al. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine* 2019; 86(6): 731-738. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.012>.
7. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A et al. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism* 2020; 103S: 154049. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154049>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Burosumab [online]. 2018 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21\\_Wortprotokoll\\_Burosumab\\_D-349.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung - Beratungsanforderung 2020-B-003 [unveröffentlicht]. 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V Wirkstoff Burosumab [online]. 2020 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10\\_Wortprotokoll\\_Burosumab\\_D-492.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf).
11. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - burosumab [online]. 2019 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct16912.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.pdf).

12. Insogna KL, Briot K, Imel EA et al. 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* 2018; 33(8): 1383-1393. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3475>.
13. Ultragenyx Pharmaceutical. UX023-CL303: Clinical Study Report - Week 96: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) [unveröffentlicht]. 2019.
14. Ultragenyx Pharmaceutical. UX023-CL303 - Protocol and Protocol Amendments [unveröffentlicht]. 2017.
15. Ultragenyx Pharmaceutical. UX023-CL303 - Statistical Analysis Plan V 2.0 [unveröffentlicht]. 2017.
16. Ultragenyx Pharmaceutical. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2015. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005529-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005529-11).
17. Ultragenyx Pharmaceutical. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02526160>.
18. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int* 2019; 105(3): 271-284. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00568-3>.
19. Briot K, Portale AA, Brandi ML et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open* 2021; 7(3). <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001714>.
20. Kyowa Kirin Holdings. CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung. 2018.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie bei Erwachsenen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4128/2020-11-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Burosumab\\_D-588.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4128/2020-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Burosumab_D-588.pdf).
22. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019 [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

23. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3): e871-e878.
24. Doess MA, Maessen D, May M et al. Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung* 2021; 01: 51-55. <https://dx.doi.org/doi.org/10.24945/MVF.01.21.1866-0533.2279>.
25. Hexal AG. Alfacalcidol HEXAL. Stand: 10/2019 [online]. 2011 [Zugriff: 15.01.2022]. URL: <https://www.hexal.de/hcp/produkte/alfacalcidol-hexal>.
26. Hormosan Pharma GmbH. Reducto-spezial. 2005.
27. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
burosumab OR KR-23

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
burosumab* OR KRN-23 OR KRN23 OR (KRN 23)

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
burosumab OR KRN-23 OR KRN23 OR "KRN 23"

**Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)****Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?