



IQWiG-Berichte – Nr. 1460

**Burosumab
(Hypophosphatämie bei
tumorinduzierter
Osteomalazie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-88
Version: 1.0
Stand: 17.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Burosumab (Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-88

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule, Hannover

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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Burosumab, Hypophosphatämie, Osteomalazie, Nutzenbewertung

Keywords

Burosumab, Hypophosphatemia, Osteomalacia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet | 1 |
| 1.2 Verlauf des Projekts..... | 1 |
| 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 3 |
| Teil I: Nutzenbewertung | I.1 |
| Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Der Wirkstoff ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Burosumab wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

1.2 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 22.08.2022 übermittelt.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|---|
| Kapitel I 1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 und II 2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (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 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 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Das, Anibh Martin | ja | ja | ja | ja | ja | 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.4 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.5 |
| I 2 Fragestellung | I.8 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.10 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.13 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.14 |
| I 6 Literatur | I.15 |
| I Anhang A Suchstrategien | I.16 |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.17 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab | I.5 |
| Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.7 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab | I.8 |
| Tabelle 5: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.14 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ENS | Epidermales-Nävus-Syndrom |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TIO | tumorinduzierte Osteomalazie |

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO) in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können.

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 ^a |
|--|---|
| 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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr | eine Phosphatsubstitution ^b |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU besteht für einen großen Teil der Zielpopulation ein unzureichendes Ansprechen auf eine Substitution mit Phosphat. Bei diesen Patientinnen und Patienten sei eine weitere Phosphatsubstitution aufgrund des fehlenden Therapieansprechens und möglicher therapieassoziierter Folgeerkrankungen somit nicht angezeigt. Daher betrachtet der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch Best supportive Care zur Linderung der Begleitscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst.

Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Aus dem Vorgehen des pU folgen jedoch keine inhaltlichen Konsequenzen

für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Burosumab weder Studien gegenüber der von ihm gewählte Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird dementsprechend 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 Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution ermöglicht.

Der pU legt im Dossier als weitere Untersuchungen Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vor, auf deren Basis die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie UX023T-CL201

Bei der Studie UX023T-CL201 handelt es sich um eine 1-armige Studie, in die gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO sowie Patientinnen und Patienten mit Epidermales-Nävus-Syndrom(ENS)-assoziiertes Osteomalazie eingeschlossen wurden. Von den insgesamt 17 in die Studie eingeschlossen Patientinnen und Patienten wiesen nach Angaben des pU 14 Patientinnen und Patienten eine TIO auf.

Die Studie UX023T-CL201 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 252 Wochen. Somit war innerhalb dieser Studie eine Behandlung der Patientinnen und Patienten bis maximal Woche 300 möglich.

Die Patientinnen und Patienten der Studie UX023T-CL201 erhielten Burosumab alle 4 Wochen subkutan.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KRN23-002

Bei der Studie KRN23-002 handelt es sich um eine 1-armige Studie in die 14 Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO eingeschlossen wurden, wobei 1 Patientin oder Patient die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor der ersten Gabe der Studienmedikation widerrief.

Die Studie KRN23-002 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 96 Wochen. Somit war innerhalb dieser Studie eine Behandlung der Patientinnen und Patienten bis maximal Woche 144 möglich.

13 Patientinnen und Patienten der Studie KRN23-002 erhielten Burosumab alle 4 Wochen subkutan.

Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzens nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 erlauben keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| 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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr | eine Phosphatsubstitution ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO) in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können.

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 ^a |
|---|---|
| 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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr | eine Phosphatsubstitution ^b |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. | |
| FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU besteht für einen großen Teil der Zielpopulation ein unzureichendes Ansprechen auf eine Substitution mit Phosphat. Bei diesen Patientinnen und Patienten sei eine weitere Phosphatsubstitution aufgrund des fehlenden Therapieansprechens und möglicher therapieassoziiierter Folgeerkrankungen somit nicht angezeigt. Daher betrachtet der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch Best supportive Care zur Linderung der Begleitscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst.

Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Aus dem Vorgehen des pU folgen jedoch keine inhaltlichen Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Burosumab weder Studien gegenüber der von ihm gewählte Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird dementsprechend 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 Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Burosumab (Stand zum 08.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Burosumab (letzte Suche am 07.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Burosumab (letzte Suche am 07.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Burosumab (letzte Suche am 07.07.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Burosumab (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab (siehe Kapitel I 2) und sucht dementsprechend nach Studien mit Burosumab gegenüber der von ihm festgelegten Vergleichstherapie. Der pU gibt an aus Gründen der Vollständigkeit auch nach Studien mit Burosumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu suchen. Nach Angaben in Modul 4 A identifiziert der pU für beide Konstellationen keine relevante RCT.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution ermöglicht.

Der pU legt im Dossier als weitere Untersuchungen Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 [1,2] und KRN23-002 [3,4] vor, auf deren Basis die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie UX023T-CL201

Bei der Studie UX023T-CL201 handelt es sich um eine 1-armige Studie, in die gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO sowie Patientinnen und Patienten mit Epidermales-Nävus-Syndrom(ENS)-assoziierter Osteomalazie eingeschlossen wurden. Von den insgesamt 17 in die Studie eingeschlossen Patientinnen und Patienten wiesen nach Angaben des pU 14 Patientinnen und Patienten eine TIO auf. Eine bestehende Phosphatsubstitution bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga mussten die Patientinnen und Patienten spätestens 2 Wochen vor dem Screening absetzen. Die Zeit vor Studienbeginn, in der die Patientinnen und Patienten keine Phosphatsubstitution bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga erhielten war jedoch aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Zeiträume zwischen Screening und Studienbeginn länger.

Die Studie UX023T-CL201 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 252 Wochen. Somit war innerhalb dieser Studie eine Behandlung der Patientinnen und Patienten bis maximal Woche 300 möglich.

Die Patientinnen und Patienten der Studie UX023T-CL201 erhielten Burosumab alle 4 Wochen subkutan. Im Studienverlauf konnte die Burosumab-Dosis, ausgehend von 0,3 mg/kg Burosumab zu Woche 0, schrittweise erhöht bzw. reduziert werden, um einen Nüchtern-Serumphosphat-Zielwert der Patientinnen und Patienten im Bereich von 2,5 bis 4,0 mg/dL zu erreichen.

Primäre Endpunkte der Studie UX023T-CL201 sind die Serumphosphat-Konzentration sowie histomorphometrischen Parameter. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KRN23-002

Bei der Studie KRN23-002 handelt es sich um eine 1-armige Studie in die 14 Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO eingeschlossen wurden, wobei 1 Patientin oder Patient die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor der ersten Gabe der Studienmedikation widerrief. Eine bestehende Substitution mit oralem Phosphat bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga mussten die Patientinnen und Patienten spätestens 2 Wochen vor dem Screening absetzen. Die Zeit vor Studienbeginn in der die Patientinnen und Patienten keine Phosphatsubstitution bzw. eine Substitution mit Vitamin-D-Metaboliten oder deren Analoga erhielten war jedoch aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Zeiträume zwischen Screening und Studienbeginn länger.

Die Studie KRN23-002 umfasste eine Behandlungsphase von 48 Wochen sowie eine nachfolgende Extensionsphase von bis zu 96 Wochen. Somit war innerhalb dieser Studie eine Behandlung der Patientinnen und Patienten bis maximal Woche 144 möglich.

13 Patientinnen und Patienten der Studie KRN23-002 erhielten Burosumab alle 4 Wochen subkutan. Im Studienverlauf konnte die Burosumab-Dosis, ausgehend von der von 0,3 mg/kg Burosumab zu Woche 0, schrittweise erhöht bzw. reduziert werden, um einen der Nüchtern-Serumphosphat-Zielwert der Patientinnen und Patienten im Bereich von 2,5 bis 4,0 mg/dL zu erreichen.

Primärer Endpunkt der Studie KRN23-002 ist die Serumphosphat-Konzentration. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Vorgehen des pU

In Modul 4 C des Dossiers stellt der pU unter weitere Untersuchungen die Ergebnisse der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 dar. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Der pU gibt an, dass die dargestellten Daten von Burosumab nicht geeignet sind, um den Zusatznutzen von Burosumab zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren.

Nachfolgend verweist der pU jedoch auf den aus seiner Sicht hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet, eine verbesserte Symptomatik, eine Steigerung der Lebensqualität der mit Burosumab behandelten Patientinnen und Patienten, sowie eine gute Verträglichkeit von Burosumab. Obwohl in beiden Studien ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, geht der pU aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung, des Wirkmechanismus von Burosumab und der Patientenpopulation zudem von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Altersgruppe der 1 bis 17-jährigen aus.

Entgegen seiner vorhergehenden Einschätzung leitet der pU daher für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Burosumab ab.

Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzens nicht geeignet

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da die vom pU vorgelegten Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben und damit insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Anwendungsgebiet vorliegen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Burosumab zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 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 ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| 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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr | eine Phosphatsubstitution ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.</p> <p>FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in der vorliegenden Indikation auf Basis der vom ihm vorgelegten Daten der beiden 1-armigen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Ultragenyx Pharmaceutical. UX023T-CL201: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia - ClinicalTrials.gov (NCT02304367). Stand des Eintrags: 21.02.2022 [online]. 2014 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304367>.
2. Ultragenyx Pharmaceutical. A Phase 2 Open-label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-associated Osteomalacia; study UX023T-CL201; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Kyowa Kirin. KRN23-002: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT02722798). Stand des Eintrags: 16.05.2022 [online]. 2016 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02722798>.
4. Kyowa Kirin. A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched from the Phase 2 Trial; study KRN23-002; Final Report [unveröffentlicht]. 2021.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Burosumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| |
|----------------------|
| Suchstrategie |
| burosumab OR KRN-23 |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| 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 Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| burosumab OR KRN-23 OR KRN23 OR KRN 23 |

I Anhang B 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 muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

Art der Anwendung

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisierung

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

Hyperphosphatämie

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

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

Serumparathormon

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

Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann. Bei der Kombination mit kalzिमimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| II Tabellenverzeichnis | II.3 |
| II Abkürzungsverzeichnis | II.4 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) | II.5 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .. | II.5 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.5 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.5 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.5 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU..... | II.8 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.9 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.9 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung..... | II.9 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) | II.10 |
| II 2.1 Behandlungsdauer..... | II.11 |
| II 2.2 Verbrauch | II.11 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | II.11 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.11 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten | II.12 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung..... | II.13 |
| II 2.7 Versorgungsanteile..... | II.14 |
| II 3 Literatur | II.15 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | II.5 |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.9 |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.13 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|---|
| CT | Computertomografie |
| COVID-19 | Coronavirus-Krankheit-2019 |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹ |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EU | Europäische Union |
| FGF23 | Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV | humanes Immundefizienzvirus |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PET | Positronenemissionstomografie |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SPECT | Single-Photon-Emissionscomputertomographie |
| TIO | tumorinduzierte Osteomalazie |

¹ Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23(FGF23)-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie (TIO) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Burosumab als Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren und Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit einer FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei TIO, bei denen der Tumor nicht lokalisiert oder komplett reseziert werden kann. In diesen Fällen sei der Phosphatstoffwechsel dauerhaft gestört. Für die bisherigen Therapieoptionen beschreibt der pU eine unzureichende Wirkung sowie schwerwiegende Folgekomplikationen und damit verbunden eine hohe Krankheitslast für die Betroffenen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) indem er für die Prävalenz eine Spanne bestimmt und diese auf die Anzahl der Erwachsenen in der GKV überträgt. Das Vorgehen ist in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und wird anschließend näher beschrieben.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---|--|-----------------------|--------------------------|
| Ausgangsbasis: Erwachsene in der GKV im Jahr 2019 | | | 61 486 229 |
| 1 | Erwachsene ^a mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können | 0,1–0,226 von 100 000 | 62–139 |
| a. Der pU leitet die Zielpopulation unter ausschließlicher Berücksichtigung von erwachsenen Patientinnen und Patienten her, das Anwendungsgebiet umfasst jedoch Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr (siehe Abschnitt II 1.1) | | | |
| FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TIO: tumorinduzierte Osteomalazie | | | |

Bestimmung der Untergrenze der Prävalenz

Der pU führt aus, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur wenige Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung verfügbar sind. Eine orientierende Literaturrecherche des pU lieferte 2 relevante Publikationen mit Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der TIO. Dabei handelt es sich zum einen um ein Dokument welches im Rahmen der Erteilung des Orphan Drug Status durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgestellt wurde (Public summary of opinion on orphan drug destination) [2]. In dem Dokument wird angegeben, dass weniger als 0,01 pro 10 000 Personen in der Europäischen Union (EU) unter phosphaturischen mesenchymalen Tumoren leiden. Auf Basis dieser Angaben zieht der pU 0,1 pro 100 000 Personen für die Ermittlung der Prävalenz von TIO als Untergrenze heran.

Bestimmung der Obergrenze der Prävalenz

Bei der weiteren Publikation handelt es sich um eine Studie aus Dänemark von Abrahamsen et al. (2021) [3], in der mittels Daten des nationalen Krankenhausregisters zu ambulant und stationär versorgten Patientinnen und Patienten und Angaben aus der nationalen Verschreibungsdatenbank die Prävalenz der TIO in Dänemark ermittelt wurde. Da für die TIO kein spezifischer Code der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) existiert, wurde sich der Prävalenz mithilfe verschiedener Kombinationen von alternativen ICD-10-Codes, bildgebender Verfahren zur Tumordiagnose sowie Verschreibungen für aktives Vitamin D in mehreren Auswertungen genähert. Der pU beschreibt die unterschiedlichen Auswertungen sowie die jeweiligen Ergebnisse, schätzt die Angaben jedoch als unsicher ein. Daher führt der pU in Kooperation mit der Hochschule Niederrhein eine GKV-Routinedatenanalyse durch. Diese Analyse basiert auf dem Datensatz der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Dieser Datensatz umfasst laut pU Abrechnungsdaten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten. Herangezogen wurde eine, nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht adjustierte, repräsentative Stichprobe der gesamten deutschen Bevölkerung von ca. 4 Millionen Versicherten.

In der Analyse wurden die Jahre von 2014 bis 2019 betrachtet, um Verzerrungen bei der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen durch die Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)-Pandemie im Jahr 2020 auszuschließen.

In Anlehnung an das Design der Studie von Abrahamsen et al. (2021) [3] wurden Versicherte aufgegriffen, wenn sie einen der folgenden ICD-10-Codes als gesicherte ambulante Diagnose in mindestens 2 unterschiedlichen Quartalen oder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose aufwiesen (Schreibweisen aus dem Dossier übernommen):

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

Für die weitere Analyse ausgeschlossen wurden Versicherte mit folgenden ICD-10-Codes:

- B20 bis B24 HIV-Infektion
- C90.0 Multiples Myelom
- E20 Hypoparathyreoidismus
- E38.38 Fanconi-Syndrom
- E83.30 Familiäre hypophosphatämische Rachitis
- N17 bis N19, N25 Chronische Nierenerkrankungen

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Versicherte mit Arzneimitteltherapien, die mit den folgenden ATC-Codes² erfasst werden:

- B03AC Behandlung mit einer Eiseninfusion
- M05BX05 Behandlung mit Burosumab

Darüber hinaus wurden ergänzend folgende bildgebende Verfahren herangezogen:

- Bildgebung (PET, PET/CT, SPECT, SPECT/CT, EBT, Szintigrafie)
- Medikation (Alfacalcidol, Calcitriol, Phosphat, Calcium)
- Tumorentfernung (chirurgische Tumorentfernung, Radiotherapie)³

Auf dieser Basis dieser Selektionskriterien wurden 4 Kategorien gebildet:

- A) mögliche TIO: dokumentierte ICD-10-Codes
- B) mögliche TIO mit erweiterter Bildgebung: Erfüllen von A) und mindestens ein erweitertes bildgebendes Verfahren
- C) vermutete TIO: Erfüllen von A) und mindestens eine Verordnung einer spezifischen Medikation oder mindestens eine Prozedur der Tumorentfernung
- D) Definitive TIO: Erfüllen von A) und mindestens 1 erweitertes bildgebendes Verfahren und mindestens 1 Verordnung einer spezifischen Medikation oder mindestens 1 Prozedur der Tumorentfernung

In die Analyse wurden (weitgehend entsprechend des Anwendungsgebietes) Versicherte jeden Alters eingeschlossen. Für das Betrachtungsjahr 2019 konnten in der Analyse 89 Versicherte

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [4].

³ Es wurden durch den pU nur Versicherte mit benignen Tumoren (gemäß ICD-10 Kapitel D10 bis D36) in der Analyse berücksichtigt, da die TIO nur in etwa 5 bis 10 % der Fälle von malignen Tumoren verursacht wird [5,6].

der Kategorie A zugeordnet werden. Die Kriterien von Kategorie B erfüllten < 5 Versicherte und 5 Versicherte konnten der Kategorie C zugeordnet werden. Die Anforderungen von Kategorie D wurden in der Stichprobe nicht erfüllt. Zur Bestimmung der Prävalenz zieht der pU ausschließlich die Kategorien B und C heran, da diese seiner Aussage nach eine präzisere Abschätzung ermöglichen. Nach Ausschluss von Überschneidungen wurden 8 Versicherte in der Stichprobe für die Kategorien B und C identifiziert. Diese 8 Versicherte waren nach Angabe des pU ≥ 18 Jahre alt. Aus diesem Grund zieht der pU zur Ermittlung der Prävalenz ausschließlich die erwachsenen Versicherte seiner Stichprobe (3 546 935) heran. Daraus leitet der pU eine Prävalenz von 0,226 pro 100 000 Erwachsene ab. Diesen Wert zieht der pU für die Ermittlung der Prävalenz als Obergrenze heran.

Übertragung auf GKV-Versicherte

Auf Basis von Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit ermittelt der pU 61 486 229 Erwachsene in der GKV im Jahr 2019 [7]. Der pU überträgt die Untergrenze und die Obergrenze der Prävalenz auf die Anzahl der Erwachsenen in der GKV und ermittelt so eine Spanne für die GKV-Zielpopulation von 62 bis 139 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen des pU beinhaltet sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte und führt in der Summe zu Unsicherheit. Daher wird die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zur Untergrenze

Der pU weist darauf hin, dass aus dem Dokument der EMA, welches er für die Untergrenze heranzieht, keine Angaben zu den zugrunde liegenden Primärquellen zu entnehmen sind [2]. Damit bleibt auch unklar, ob sich die angegebene Prävalenzrate auch auf Kinder und Jugendliche bezieht.

Zur Obergrenze

Für die Obergrenze geht der pU von einer Überschätzung aus, da in der Analyse keine Einschränkung auf mesenchymale Tumore erfolgte. Seiner Angabe zur Folge trifft dieses Kriterium auf 35 bis 60 % der Zielpopulation zu. Dieser Anteil kann nicht nachvollzogen werden, da der pU keine Quellenangaben zu den Anteilswerten macht.

Eine weitere potenzielle Überschätzung ergibt sich aus der Unklarheit, wie viele Patientinnen und Patienten sich einer erfolgreichen Tumorresektion unterzogen haben und damit nicht mehr vom Anwendungsgebiet abgedeckt sind.

Der pU gibt im Dossier an, dass die TIO nur in ca. 5 bis 10 % der Fälle von malignen Tumoren verursacht wird [5,6]. In seiner Analyse berücksichtigt er in Folge ausschließlich die benignen

Tumoren. Diese Einschränkungen des Anwendungsgebietes lässt sich der Fachinformation von Burosumab [1] nicht entnehmen.

Des Weiteren erläutert der pU nicht, warum z. B. die ICD-10-Codes M83.9 Osteomalazie im Erwachsenenalter, nicht näher bezeichnet sowie E55.0 Floride Rachitis, Osteomalazie im Jugendalter, im Kindesalter in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Auch können nicht alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien anhand der mitgelieferten Quellen bzw. zugrundeliegenden Klassifikationen nachvollzogen werden.

Der pU gibt an, dass der Anteil an Kindern mit TIO vernachlässigbar gering sei. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch Kinder und Jugendliche betroffen sind [3,6].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet im Laufe der nächsten 5 Jahre keine relevanten Änderungen und geht bis einschließlich zum Jahr 2026 von einer stabilen Prävalenz von 0,1 bis 0,226 je 100 000 Erwachsene aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|--|
| Burosumab | Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können | 62–139 | Die Angaben des pU sind insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheit behaftet. |
| <p>a. Angaben des pU. Der pU geht davon aus, dass nahezu ausschließlich Erwachsene vom Anwendungsgebiet betroffen sind und der Anteil an Kindern vernachlässigbar gering ist. Seine Hochrechnung bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene.</p> <p>FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (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 eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch Best supportive Care zur Linderung der Begleitscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, als 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 es sich bei den zugelassenen Wirkstoffen in Form einer Infusionslösung einerseits um eine für die Behandlung der TIO ungeeignete Konzentrationen handle. Weiterhin seien die Wirkstoffe in Form einer Infusionslösung aufgrund ihrer Darreichungsform ungeeignet und fänden keine Anwendung im Behandlungsalltag, 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.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren sowie Erwachsene mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können (siehe Abschnitt II 1.1). Der pU verzichtet jedoch auf eine Darstellung der Kosten für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren im Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers, da der pU davon ausgeht, dass nahezu ausschließlich Erwachsene vom Anwendungsgebiet betroffen sind und der Anteil an Kindern vernachlässigbar gering sei. Daher werden nachfolgend die Angaben im Hinblick auf erwachsenen Patientinnen und Patienten kommentiert.

Der pU liefert in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu einer patientenindividuellen Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch Best supportive Care zur Linderung der

Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, da dies nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,8,9].

Der pU geht von einer Behandlung über das gesamte Jahr aus. Dies ist plausibel, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist.

II 2.2 Verbrauch

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 [10] zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch des oralen Phosphats und der Untergrenze von Burosumab entsprechen der in den jeweiligen Fachinformationen [1,8] empfohlenen Anfangsdosis. Für die Obergrenze von Burosumab setzt der pU auf Basis des Abschnittes zur Dosiserhöhung aus der Fachinformation [1] 2,0 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen an. Gemäß Fachinformation liegt die Höchstdosis im Falle einer Dosiserhöhung bei maximal 180 mg alle 4 Wochen, wodurch ein abweichender Verbrauch von Burosumab entstehen kann [1].

Sofern der Serumphosphatwert weiterhin unterhalb des Referenzbereichs liegt, ist gemäß Fachinformation eine Höchstdosis von maximal 180 mg alle 2 Wochen möglich.

Für Alfacalcidol setzt der pU auf Basis der Fachinformation [9] eine Dosis von 1 µg bis 3 µg 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 [9] angegebenen Erhaltungsdosis von in der Regel 0,25 µg bis 1 µg pro Tag kann ein abweichender Verbrauch entstehen.

II 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 01.08.2022 wieder.

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

II 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 [1]. Der Fachinformation sind keine Hinweise auf eine weitere Zubereitung zu entnehmen, sodass 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 [8,9] sind für die orale Phosphatsubstitution bzw. Alfacalcidol verschiedene Blutuntersuchungen durchzuführen, die bei Burosumab gemäß Fachinformation [1] jedoch lediglich empfohlen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beziehen sich ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten. Der pU ermittelt für Burosumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 70 473,78 € bis 522 273,05 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage des vom pU veranschlagten Verbrauchs plausibel. Bei abweichendem Verbrauch (bis zu 180 mg alle 2 bzw. 4 Wochen [1], siehe Abschnitt II 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 [9], siehe Abschnitt II 2.2) können niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Bei Verwendung von Calcitriol können die Jahrestherapiekosten für aktives Vitamin D abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Burosumab | Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können | 69 550,78– 521 350,05 | 0 | 923,00 | 70 473,78– 522 273,05 | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei dem von ihm veranschlagten Verbrauch plausibel. Bei abweichendem Verbrauch (bis zu maximal 180 mg alle 2 bzw. 4 Wochen [1]) können abweichende Jahrestherapiekosten entstehen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| Phosphatsubstitution | Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können | 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) ^b | Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können | 346,90– 1040,69 | 0 | 0 | 346,90– 1040,69 | 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 bis 1 µg [9]) können niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. ^c |
| <p>a. Angaben des pU. Die Angaben des pU beziehen sich ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten (siehe Kapitel II 2).</p> <p>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.</p> <p>c. Bei Verwendung von Calcitriol können abweichende Jahrestherapiekosten entstehen.</p> <p>FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Die Kontraindikationen von Burosumab gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] wieder.

Der pU führt aus, dass ein Tumor bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit TIO lokalisierbar und erfolgreich resezierbar sei. Durch eine steigende Verfügbarkeit moderner Methoden zur Bildgebung geht der pU davon aus, dass die Anzahl der nicht lokalisierbaren Tumoren in der Zukunft weiter abnehmen wird. Aufgrund dessen sieht der pU die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TIO in einem dynamischen Kontext. Der pU geht aufgrund vieler Unsicherheiten von einer Überschätzung seiner hergeleiteten Zielpopulation aus.

II 3 Literatur

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

1. Kyowa Kirin. CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Burosumab for the treatment of phosphaturic mesenchymal tumour (EMA/179384/2018) [online]. 2018 [Zugriff: 08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2011-public-summary-opinion-orphan-designation-burosumab-treatment-phosphaturic-mesenchymal-tumour_en.pdf.
3. Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int* 2021; 109(2): 147-156. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-021-00843-2>.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. [online]. 2019 [Zugriff: 27.11.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/atc-klassifikation/>.
5. Li X, Jiang Y, Huo L et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35(3): 469-477. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3903>.
6. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J et al. Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int* 2022; 111(4): 367-379. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-022-01005-8>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Dezember 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2019.pdf.
8. Hormosan Pharma. Reducto-spezial 602 mg/360 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung [online]. 2018 [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Hexal. Alfacalcidol HEXAL [online]. 2019 [Zugriff: 20.10.2022]. URL: <https://www.hexal.de/patienten/produkte/alfacalcidol-hexal>.

10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 07.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=18633455&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#FOOTNOTES.