

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. Dezember 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Burosumab  
(Neues Anwendungsgebiet:  
FGF23-bedingte Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie)**

veröffentlicht am 1. Dezember 2022

Vorgangsnummer 2022-09-01-D-852

**IQWiG Bericht Nr. 1460**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Burosumab (Crysvita®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Labor- und Symptomparameter
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Burosumab (Crysvita®) ist das erste Verfahren zum Einsatz dieses monoklonalen Antikörpers in der Onkologie. Burosumab wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Burosumab**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Phosphatsubstitution	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine optimale supportive Behandlung (Best Supportive Care) unter Berücksichtigung der Substitution von Phosphat und der Gabe von aktivem Vitamin D.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind zwei einarmige Studien mit insgesamt 27 Pat.
- Die subkutane Gabe von Burosumab in vierwöchentlichen Intervallen führte in den beiden Studien zur Normalisierung von Serumphosphat-Konzentration und Phosphatrückresorption sowie zur Verbesserung von Parametern der Knochengesundheit.
- Beim Patient-Reported-Outcome zeigte sich ein Rückgang von Schmerzsymptomatik und Fatigue.

Burosumab ist ein hochwirksames, neues Arzneimittel zur Therapie der paraneoplastischen, FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei Pat. mit tumorinduzierter Osteomalazie.

## 2. Einleitung

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

## 3. Stand des Wissens

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

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

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

Bei Pat. ohne kurative Resektionsmöglichkeit oder erfolgloser Lokalisation des mesenchymalen Tumors besteht die Therapie aus der Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D. Hiermit kann die Symptomatik erfolgreich beherrscht werden.

Neue therapeutische Ansätze basieren auf dem Einsatz von Anti-FGF-23 oder Anti-FGFR-Antikörpern. Hierzu gehört Burosumab. FGF23 spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Phosphatstoffwechsels. In den proximalen Nierentubuli bewirkt die Akkumulation von FGF23 eine Abnahme der Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Kotransporter-Systems, das an der Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn beteiligt ist. Dadurch wird vermehrt Phosphat über die Nieren ausgeschieden und die Ausbildung einer schweren Hypophosphatämie induziert. Zusätzlich supprimiert FGF23 die Bildung von Calcitriol.

Burosumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper. Er bindet spezifisch an FGF23. Burosumab ist bereits seit dem Februar 2018 zugelassen für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Aktuelle Daten aus den Zulassungsstudien zu Burosumab bei tumorinduzierter Osteomalazie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Burosumab bei tumorinduzierter Osteomalazie**

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Serum-Phosphat <sup>2</sup>	Knochengesundheit <sup>3</sup>
UX023TCL201 [10]	Tumorinduzierte Osteomalazie, hohe FGF23 Konzentration	-	Burosumab	14	0,517 vs 0,861 <sup>4</sup> p < 0,001	17,61 vs 12,14 p = 0,0858
KRN23-002 [11]	Tumorinduzierte Osteomalazie, hohe FGF23 Konzentration	-	Burosumab	13	0,542 vs 0,872 p < 0,001	14,03 vs 9,23 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> mmol/l; <sup>3</sup> Osteoidvolumen / Knochenvolumen (%); <sup>4</sup>Ergebnis für Befund vor Therapiebeginn, Ergebnis nach 48 Wochen; <sup>5</sup> n=3;

In dieser Indikation wurde Burosumab im Juni 2022 für die EU zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Burosumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

##### 4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind zwei einarmige, laufende Studien, die in den USA, Japan und Korea durchgeführt wurden. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die jeweiligen Therapieergebnisse wurden mit dem Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn verglichen.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Daten liegen nicht vor.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Labor- und Symptomparameter**

Die Wirksamkeit wurde vor allem mittels Laborparametern als Surrogat für die Morbidität bestimmt. Dabei wurden die Ergebnisse unter der Therapie mit den intraindividuellen Basisparametern vor Therapie verglichen. Bei den Endpunkten Serumphosphat-Konzentration und Phosphatrückresorption zeigten sich signifikante Verbesserungen in beiden Zulassungsstudien mit stabiler Normalisierung der Werte über die Verlaufszeit der Studie.

Darüber hinaus wurden Verbesserungen bei Parametern der Knochengesundheit gemessen, subjektiv unterstützt durch eine Steigerung der Gehfähigkeit und eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Parameter der Lebensqualität wurden mit Hilfe des Brief Fatigue Inventory und des Brief Pain Inventory gemessen. Hier zeigten sich positive Effekte von Burosumab durch eine Abnahme der Schmerz- und Fatiguesymptomatik über die gesamte Studiendauer.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\geq 3/4$  lag in den beiden Zulassungsstudien bei 57 bzw. 46%. Darunter wurde allerdings auch Progress der malignen Grundkrankheit aufgeführt. Bei den als Nebenwirkungen einzustufenden Symptomen fielen Infektionen an unterschiedlichen Lokalisationen auf.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist kurz und konzentriert sich auf die Feststellung des Fehlens von Vergleichsdaten.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die FGF23-assoziierten Hypophosphatämie bei tumor-induzierter Osteomalazie (TIO) ist eine sehr seltene, paraneoplastische Komplikation mesenchymaler Tumore. Erstes Ziel der Therapie ist die chirurgische Sanierung der Grundkrankheit. Falls dies aufgrund fehlender Lokalisation des Primärtumors oder einer disseminierten Erkrankung nicht möglich ist, steht die Beherrschung der morbiditätsträchtigen Hypophosphatämie mit der nachfolgenden Osteomalazie an erster Stelle.

Hier sind die Ergebnisse von Burosumab beeindruckend. Im intraindividuellen Vergleich normalisiert sich der Phosphat-Stoffwechsel, die ossären Veränderungen bilden sich zurück. Parameter der Lebensqualität zu Schmerz und Fatigue zeigen diese individuellen Therapieerfolge.

Die Therapie ist gut verträglich. Infektionen müssen beachtet werden. Dazu gehören auch Berichte über Knochenabszesse im Mund-Kieferbereich.

Es gibt in Deutschland nur wenig Erfahrung mit Burosumab. Die Einzelberichte bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudien.

## 7. Literatur

1. Drezner MK, Feinglos MN: Osteomalacia due to 1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol deficiency. Association with a giant cell tumor of bone. *J Clin Invest* 60:1046–1053, 1977. DOI: [10.1172/JCI108855](https://doi.org/10.1172/JCI108855)
2. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S et al.: Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers* 3:17044, 2017. DOI: [10.1038/nrdp.2017.44](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.44)
3. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT: Tumor-induced osteomalacia. *Bone Reports* 7:90-97, 2017. DOI: [10.1016/j.bonr.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.09.002)
4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M et al.: Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue* 108:128-142, 2021. DOI: [10.1007/s00223-020-00691-6](https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6)
5. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al.: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348(17):1656–1663, 2003. DOI: [10.1056/NEJMoa020881](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020881)
6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26:345–348, 2000. DOI: [10.1038/81664](https://doi.org/10.1038/81664)
7. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al.: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6500–6505, 2001. DOI: [10.1073/pnas.101545198](https://doi.org/10.1073/pnas.101545198)
8. Lee JC, Jeng YM, Su SY et al.: Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour. *J Pathol* 235:539–545, 2015. DOI: [10.1002/path.4465](https://doi.org/10.1002/path.4465)
9. Lee JC, Su SY, Changou CA et al.: Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 29:1335–1346, 2016. DOI: [10.1038/modpathol.2016.137](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.137)
10. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y et al.: Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 36:627-637, 2021. DOI: [10.1002/jbmr.4233](https://doi.org/10.1002/jbmr.4233)
11. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ et al.: Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 36:262-270, 2021. DOI: [10.1002/jbmr.4184](https://doi.org/10.1002/jbmr.4184)