



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Burosumab

Vom 4. Oktober 2018

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekosten .....	14
4.	Verfahrensablauf .....	14
5.	Beschluss.....	16
6.	Anhang.....	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>37</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	37
2.	Bewertungsentscheidung .....	37
2.1	Nutzenbewertung.....	37
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	37
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	37
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37
2.1.4	Therapiekosten .....	37
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>38</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	44
5.1	Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme des Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie e.V. ....	106

5.3	Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	121
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. med. C. P. Schmitt.....	128
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>140</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	140

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Burosumab ist der 15. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. April 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juli 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-05), der erstellten Amendments und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Burosumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab gemäß Fachinformation

Burosumab (CRYSVITA®) wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung liegt für Burosumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zwei zulassungsbegründenden, offenen, laufenden Phase-II-Studien UX023-CL201 (5-12 Jahre; Datenschnitt zu Woche 64) und UX023-CL205 (1-4 Jahre; Datenschnitt zu Woche 40), die u.a. zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit der Burosumabbehandlung bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung durchgeführt wurden. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von den vorgelegten Phase-II-Studien nicht umfasst.

Bei der Studie UX023-CL201 handelt es sich um eine zweiarmlige Studie im Parallelgruppendesign, wobei die Behandlung mit Burosumab alle 4 bzw. alle 2 Wochen erfolgte. Hierbei wurde ausschließlich die 2-wöchige (N=26), zulassungskonforme Dosierung für die Nutzenbewertung herangezogen. Des Weiteren wurde für die Nutzenbewertung die einarmige Studie UX023-CL205 (N=13), für die ausschließlich die zulassungskonforme Burosumab Dosierung verwendet wurde, vorgelegt. Die Endpunkterhebung erfolgte in den Phase-II-Studien jeweils zur Baseline. Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL201 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)“ festgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL205 war „Serumphosphat“. Darüber hinaus wurden in beiden Studien Endpunkte der Kategorie Mortalität (im Rahmen der Sicherheit), Morbidität sowie Nebenwirkungen erhoben. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie UX023-CL201 erfasst

Die Aussagesicherheit der Studien ist limitiert, da aus Mangel an prospektiven parallelen Kontrollgruppen die Studienergebnisse als Veränderung zu Baseline analysiert wurden. Vorher-Nachher-Vergleiche, zudem in Verbindung mit einem offenen, unkontrollierten Studiendesign, sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

Die in die einarmigen Phase-II-Studien eingeschlossene Patientenpopulation umfasst jeweils pädiatrische XLH Patienten mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation oder erhöhtem Level an Serum-iFGF23. Weitere Einschlusskriterien waren ein erniedrigter Serumphosphatwert sowie Serumkreatinin im altersadjustierten Normalbereich. Die Phase-II-Studien unterscheiden sich hinsichtlich weiterer Einschlusskriterien. Im Gegensatz zur Studie UX023-CL205, erfolgte in Studie UX023-CL201 die Festlegung einer Stehhöhe von < 50. Perzentil für Alter und Geschlecht unter Verwendung lokaler normativer Werte als Einschlussvoraussetzung. Beide Studien schließen Patienten mit röntgenologischem Nachweis einer Rachitis ein, jedoch mussten Patienten der Studie UX023-CL201 nach der Studienexpansion zusätzlich einen RSS-Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten aufweisen (für Studie UX023-CL205 mussten insgesamt mind. 5 Patienten einen RSS-Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten besitzen). Eine zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D) war in beiden einarmigen Studien kontraindiziert.

Während des Verlaufes der Studie UX023-CL201 wurde das Protokoll auch nach Veröffentlichung von ungeplanten Interimsanalysen durch einige Protokolländerungen und Amendements geändert.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein historischer Vergleich vorgelegt. Dieser basiert auf einem indirekten Vergleich der Studie UX023-CL201 (Burosumab-Therapie) mit der historischen Kohorte aus Studie UX023-CL002 (konventionelle Therapie aus Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D). Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und der Interventionsstudie war dabei nicht geplant, die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgte

deskriptiv. Dieser historische Vergleich unterliegt einem hohen Verzerrungspotential und konnte aufgrund methodischer Limitationen (u.a. Verwendung miteinander korrelierter, verbundener Daten, nicht definierte Erfassungszeiträume, fehlender Nachweis der Vergleichbarkeit der Populationen, retrospektives Studiendesign der Studie UX023-CL002) nicht berücksichtigt werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den beiden einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 die laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 40 für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (orale Einnahme von Phosphat und aktivem Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS  $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  vs.  $\geq 5$  Jahre) und Region.

Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste analog zu den einarmigen Studien pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation; (die auch von der Zulassung umfasste Population der 13-17-Jährigen ist nicht in der Studie UX023-CL301 eingeschlossen).

In der Studie UX023-CL301 wurden Patienten mit radiologischem Nachweis einer Rachitis (RSS-Gesamtscore  $\geq 2,0$ ) sowie erniedrigten Serumphosphatwert, Serum-Kreatinin unterhalb der altersadjustierten oberen Normalbereiche und Serum 25(OH)D über dem unteren Normwert eingeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D vor der Randomisierung. Zudem erfolgte analog zur Studie UX023-CL201 die Festlegung einer Stehhöhe von  $< 50$ . Perzentil.

Insgesamt 61 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Burosumab (N=29) beziehungsweise in den Behandlungsarm der konventionellen Therapie (N=32) randomisiert. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten Burosumab in der 2-wöchigen zulassungskonformen Dosierung, wobei eine zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie kontraindiziert war. In der Kontrollgruppe erhielten alle Patienten die konventionelle Therapie, die individuell dosiert wurde. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie UX023-CL301 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im Verlauf der Studie UX023-CL301 wurden durch Protokolländerungen und Amendements Änderungen (z.B. Einführung einer einarmigen Extensionsphase, Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien, Änderung der PROMIS Version von 1.0 auf 2.0) vorgenommen.

### Mortalität

In den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)*

In der Studie UX023-CL201 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als primärer Endpunkt definiert, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0-10 zu bewerten. Der RSS ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.

Für den radiologischen Endpunkt RSS konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt werden (LS Mean (SE) [95%-KI]: -1,0 (0,11)

[-1,22; -0,79];  $p < 0,0001$ ). Dieser statistisch signifikante Unterschied konnte auch in Studie UX023-CL205 für den RSS gegenüber Baseline bestätigt werden.

In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean [95%-KI]: -1,34 [-1,74; -0,94];  $p < 0,0001$ ) gezeigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogatendpunktes (Rachitissymptomatik mittels RSS) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen.

#### *Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)*

In der Studie UX023-CL301 wurde als primärer Endpunkt zur Messung der Knochenmineralisierung der RGI-C-Score eingesetzt. Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der XLH-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3 eine starke Verschlechterung der mit XLH assoziierten Rachitis, und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit XLH assoziierten Rachitis jeweils im Vergleich zu Baseline.

Für den radiologischen Endpunkt RGI-C zeigte sich für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 1,1 [0,8; 1,2];  $p < 0,001$ ). Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

#### *Serumphosphat*

Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX023-CL205 der Serumphosphatwert erfasst.

Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für den Serumphosphatwert zeigte sich zu Woche 40 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,96 (0,12) [0,73; 1,20];  $p < 0,0001$ ). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Serumphosphatwertes gegenüber Baseline wird in Studie UX023-CL201 zu Woche 64 bestätigt.

Des Weiteren wurde auch in der Studie UX023-CL301 ein Unterschied für den Serumphosphatwert im Vergleich zu Baseline zu Woche 40 festgestellt (LS Mean (SE) : 0,92 (0,08). Zudem zeigte sich für den Serumphosphatwert in Studie UX023-CL301 für Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,91];  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

#### *Anthropometrische Parameter: Körpergröße*

Im Rahmen der Studien wurde die Körpergröße der Patienten über die Veränderung der Stehhöhe während des Zeitraums von 64 bzw. 40 Wochen als z-Score und als Perzentile erhoben. Die anthropometrischen Parameter werden, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die Ergebnisse der z-Scores basieren auf einem Vergleich zwischen Baseline und Woche 40 bzw. 64. Die z-Scores der Referenzpopulation basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit XLH wurden vom Hersteller nicht vorgelegt.

Für die Population der 5-12-Jährigen konnte in der Studie UX023-CL201 unter Burosumab-Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung der Stehhöhe zu Woche 64 gegenüber Baseline gezeigt werden (z-Score Erhöhung um 0,19 (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,19 (0,05) [0,09; 0,29];  $p=0,0002$ )), wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist.

In Studie UX023-CL205 (1-4 Jahre) zeigte sich hingegen weder für den z-Score, noch für die Perzentile für Alter und Geschlecht eine statistisch signifikante Veränderung in der Stehhöhe bzw. Liegelänge zu Woche 40.

In Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten  $\geq 2$  Jahre erfasst, wohingegen die Liegelänge für Kinder  $< 2$  Jahre bzw. für Kinder, die nicht in der Lage waren für die Messung zu stehen, erhoben wurde. Es wurden hinsichtlich des z-Scores in der Stehhöhe bzw. Liegelänge keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Burosumab-Therapie und der konventionellen Therapie zu Woche 40 festgestellt.

#### *Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)*

Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL201 mittels des 6MWT erhoben. Dabei wurde ein modifiziertes Vorgehen entgegen dem American Thoracic Society-Statement gewählt. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Laufstrecke um 52,7 Meter gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 52,67 (8,82) [35,39; 69,95];  $p<0,0001$ ). Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und der Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.

In der Studie UX023-CL205 wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben.

Innerhalb der Studie UX023-CL301 wurde der 6MWT bei Kindern eingesetzt, die zur Baseline mindestens 5 Jahre alt waren, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 40 zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie festgestellt werden konnte.

#### *Motorische Funktion: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2)*

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurde in Studie UX023-CL201 anhand des BOT-2 erfasst. Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination und Kraft und Gewandtheit) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer erhob lediglich die Skala „Kraft und Gewandtheit“ als eine von vier Skalen des BOT-2. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Es wurde eine Verbesserung in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (Perzentile) zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt (MWD [95%-KI]: 14,2 [9,25; 19,15]; ( $p<0,0001$ )). Diese statistisch signifikante Verbesserung war auch für den normierten Score der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (MWD [95%-KI]: 4,4 [1,99; 6,81]; ( $p=0,001$ )), und für die Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ (MWD [95%-KI]: 3,0 [1,49; 4,51]; ( $p=0,0004$ )) und „Kraft“ (MWD [95%-KI]: 0,9 [1,49; 4,51]; ( $p=0,03$ )) zu beobachten. Die klinische Relevanz dieser gezeigten Veränderung bleibt jedoch unklar.

In der Studie UX023-CL205 wurde die grobmotorische Funktion mittels BOT-2 nicht erfasst.

#### *Funktion und Schmerzen mittels POSNA PODCI*

Der POSNA PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen und wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt. Die Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

Der POSNA PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Auf der „globalen Funktionsskala“ zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: 6,02 [0,72; 11,33];  $p=0,026$ ). Diese statistisch signifikante Veränderung wurde auch in zwei der vier eingehenden Funktionsskalen „Funktion der oberen Extremitäten“ (LS Mean [95%-KI]: 1,9 [0,10; 3,68];  $p=0,038$ ) und „Sport/körperliche Funktion“ (LS Mean [95%-KI]: 7,7 [2,58; 12,91];  $p=0,003$ ) festgestellt. Dahingegen wurde sowohl für die Funktionsskalen „Transfer und Mobilität“, „Schmerz und Wohlbefinden“ als auch für die Skala „Glück und Zufriedenheit“ kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Woche 64 erzielt.

Allerdings ist die Veränderung des Scores des POSNA-PODCI aus den folgenden Gründen weder aussagekräftig noch bewertbar: Die Änderungssensitivität des Instruments wird als unzureichend angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert Untersuchungen zur Änderungssensitivität, die auf Daten der zulassungsbegründeten Studie UX023-CL201 beruhen. Dies wird aufgrund der mangelnden externen Validität als kritisch angesehen. Zudem werden mit dem RSS und SF-10 Ankerinstrumente eingesetzt, deren Geeignetheit in diesem Fall als unzureichend eingeschätzt wurde. Darüber hinaus wurden in der untersuchten Population Deckeneffekte im POSNA-PODCI sichtbar, was darauf hindeutet, dass die Beeinträchtigungen in Funktion und Schmerz in der vorliegenden Studienpopulation nicht adäquat bzw. ausreichend differenziert abgebildet werden können. Somit ist unklar, ob das Instrument POSNA-PODCI tatsächliche Veränderungen über die Zeit valide erfasst bzw. ob gemessene Veränderungen auch tatsächliche Veränderungen darstellen. Es fehlen weiterhin Angaben zu einer klinischen Relevanzschwelle.

#### *Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*

In der Studie UX023-CL301 wurde der PROMIS-Fragebogen zur Erfassung von Schmerzen, körperlicher Funktion und Fatigue bei Patienten  $\geq 5$  Jahre eingesetzt.

PROMIS ist ein System, das aus domänenspezifischen Instrumenten (als Itembanken) zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten besteht.

In der RCT wurden Items aus den PROMIS-Itembanken der Domänen Schmerz, Physical Function und Fatigue (Version 2.0) ausgewählt und eine statische Fragebogenversion zur Selbst- und Fremdeinschätzung generiert, wobei die Items nicht vollständig den Items der von den Entwicklern vorgeschlagenen Short-Forms entsprechen. Es erfolgte eine gemeinsame Auswertung der Daten aus Selbsteinschätzung ( $\geq 8$  Jahre) und Fremdeinschätzung (5-7 Jahre). Inwiefern die gemeinsame Auswertung von Daten aus Selbst- und Fremdeinschätzung der PROMIS-Methodik möglich ist, geht aus den Beschreibungen und Untersuchungen zum Instrument nicht hervor. Weiterhin bestehen Einschränkungen bezüglich der Änderungssensitivität.

Es zeigte sich in der Domäne Schmerzbeeinträchtigung (Paediatric Pain Interference Score) ein statistisch signifikanter Unterschied im T-Score zugunsten Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (LS Mean-Differenz [95%-KI]: -5,0 [-9,3; -0,8];  $p=0,0212$ ). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'  $g$  ([95%-KI]: -0,7 [-1,4; 0,0]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ , sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Dahingegen konnte für die Domänen Physical Function und Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied im T-Score zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie erzielt werden.

Aufgrund der beschriebenen methodischen Unsicherheiten sowie der unklaren klinischen Relevanz der statistisch signifikanten Verbesserung in der Domäne Schmerzbeeinträchtigung, ist der beschriebene Effekt unter Burosumab-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie in seiner Bedeutung unklar und nicht eindeutig quantifizierbar.

#### *Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)*

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte in der Studie UX023-CL301 für Patienten  $\geq 5$  Jahre mittels FPS-R. Die Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) ist eine selbstberichtete Skala zur Erhebung der Intensität akuter Schmerzen von Kindern. Die FPS-R stellt Schmerzintensität grafisch auf einer 6-Punkte-Skala dar.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie hinsichtlich der mittels FPS-R gemessenen Veränderung der akuten Schmerzintensität zu Woche 40 gezeigt werden.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde sowohl in der einarmigen Studie UX023-CL201 als auch in der vergleichenden RCT UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

#### Nebenwirkungen

##### *SUE, Abbruch wegen UE*

Innerhalb der einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 traten unter Behandlung mit Burosumab insgesamt zwei UE mit CTCAE-Grad 3 auf. In Studie UX023-CL205 wurde ein SUE dokumentiert. In den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 führte kein UE zum Studienabbruch. Aufgrund der geringen Anzahl der in der Studie aufgetretenen Ereignisse, sowie durch methodische Limitationen der einarmigen Studien lassen sich keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen zum Nebenwirkungsprofil bei Kindern- und Jugendlichen ableiten.

In der RCT UX023-CL301 traten unter Burosumab-Therapie mehr Ereignisse im Vergleich zur konventionellen Therapie hinsichtlich des Auftretens von UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,2 [0,4; 11,2]) und SUE (Relatives Risiko [95%-KI]: 3,3 [0,4; 30,1]). Weder unter Burosumab Behandlung noch unter der konventionellen Therapie führte eines der UE zum Therapieabbruch bzw. Tod der XLH-Patienten.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei  $\geq 10\%$  Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen) waren in der Studie UX023-CL301: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Burosumab (75,9%) vs. konventionelle Therapie (25,0%) - insbesondere Pyrexie (51,7% vs. 18,8%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (24,1% vs. 0%), Gastrointestinale Störungen (69,0% vs. 46,9%) – überwiegend Übelkeit (37,9% vs. 25%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (65,5% vs. 28,1%),

Erkrankungen des Muskels, des Skeletts und Bindegewebes (51,7% vs. 40,6%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (34,5% vs. 6,3%), Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen (27,6% vs. 6,3%), Untersuchungen (27,6% vs. 12,5%) sowie Ohren- und Labyrinthstörungen (17,2% vs. 6,3%).

Im Burosumab- Arm treten vermehrt Nebenwirkungen auf.

### Gesamtbewertung/ Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab wurden neben zwei die Zulassung begründenden einarmigen Phase-II-Studien UX023-CL201, UX023-CL205 auch eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase-III UX023-CL301 vorgelegt. Aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In keiner der Studien traten Todesfälle auf. Als Endpunkte in der Kategorie Morbidität wurden die Rachitissymptomatik mittels RGI-C und RSS, Serumphosphat, die Körpergröße: Stehhöhe bzw. Liegelänge, körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, motorische Funktion mittels BOT-2, Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels PROMIS sowie die Schmerzintensität mittels FPS-R erfasst. In allen drei Studien ergaben sich statistisch signifikante Erhöhungen des Serumphosphatspiegels. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht. In beiden einarmigen Studien zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des RSS im Vergleich zu Baseline. Für den RSS zeigen sich zudem in der Studie UX023-CL301 statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Auch für den in der Studie UX023-CL301 erhobenen Endpunkt RGI-C ergaben sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Der in der einarmigen Studie UX023-CL201 erhobene Endpunkt der Verbesserung der 6MWT zeigt gegenüber Baseline einen statistisch signifikanten Unterschied, es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist. In der kontrollierten Studie UX023-CL301 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Endpunkt motorische Funktion mittels BOT-2 in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (einarmige Studie UX023-CL201) zeigt sich eine Verbesserung gegenüber Baseline, wobei die klinische Relevanz der Veränderung unklar bleibt. Weiterhin wird im Endpunkt Schmerzbeeinträchtigung, erhoben durch den PROMIS, in der Domäne Pediatric Pain Interference Score (vergleichende RCT UX023-CL301) ein Vorteil zugunsten Burosumab festgestellt, der in seiner Bedeutung unklar und in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor (Studien UX023-CL201, UX023-CL301) bzw. es fand keine Erhebung statt (Studie UX023-CL205). Unter der Burosumab-Behandlung traten in Studie UX023-CL301 vermehrt Nebenwirkungen auf.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung fest.

### **2.1.2 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Burosumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Zu der randomisierten, kontrollierten Studie UX023-CL301 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren die Ergebnisse des Datenschnitts zu Woche 40 vorgelegt. Die finalen Ergebnisse dieser Studie sind der EMA im Juli 2019 vorzulegen. Diese finalen Ergebnisse der Studie UX023-CL301 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit Burosumab zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2019 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Burosumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Burosumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der eingeschlossenen Patientengruppe der 14- bis unter 18-Jährigen angenommen, dass sich hiervon nur ein geringer Anteil in der Skelettwachstumsphase befindet. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crystvita® (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004275/WC500245537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2018).

Die Fachinformation sieht für Burosumab eine subkutane Dosierung von 0,8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen vor.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	alle 2 Wochen	26	1	26

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg) und der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne mit 9,28 mg ergibt sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), wohingegen die Obergrenze der Dosisspanne mit 53,6 mg sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) ableitet. Jede Dosis wurde auf 10 mg genau berechnet; in diesem Fall jeweils aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/kg KG)	Dosis/Patient (mg)/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke (mg)/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	0,8	9,28 mg – 53,6 mg	1x 10 mg – 2x 30 mg	26	26 DFL à 10 mg – 52 DFL à 30 mg
DFL: Durchstechflaschen					

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
	1 DFL à 10 mg	4.162,39 €	1,77 €	237,14 €	3.923,48 €
Burosumab	1 DFL à 30 mg	12.466,92 €	1,77 €	711,41 €	11.753,74 €
DFL: Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 12. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Juli 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 21. August 2018 statt.

Mit Schreiben vom 21. August 2018 wurde der G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom G-BA erstellten Amendments wurden dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. August 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	28. August 2018 4. September 2018 18. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Oktober 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Burosumab**

Vom 4. Oktober 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Burosumab wie folgt ergänzt:**

## **Burosumab**

Beschluss vom: 4. Oktober 2018

In Kraft getreten am: 4. Oktober 2018

BAnz AT 02.11.2018 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19.02.2018):**

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Ergebnisse der Studien UX023-CL201 (Woche 64)/ UX023-CL205 (Woche 40): Burosumab

Endpunktkategorie Endpunkt Studien UX023-CL201/ UX023-CL205		Burosumab					
		N		n (%)			
<b>Mortalität</b>							
Es traten keine Todesfälle auf.							
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	RSS-Gesamtwert zu Baseline			RSS-Gesamtwert zu Woche 64/ Woche 40			Veränderung Woche 64/ Woche 40 zu Baseline
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)							
<b>Studie UX023- CL201</b> RSS zu Woche 64 <sup>a),b)</sup>	26	1,92 (1,17)	2,0 (0,0; 4,5)	26	0,81 (0,60)	1,0 (0,0; 2,0)	-1,0 (0,11) [-1,22; -0,79]; <0,0001
<b>Studie UX023- CL205</b> RSS zu Woche 40 <sup>c)</sup>	13	2,92 (1,37)	-	13	1,19 (0,52)	-	-1,73 (0,13) [-2,03; -1,44]; <0,0001
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL205	Burosumab						
	Serumphosphat zu Baseline (mg/dl)			Serumphosphat zu Woche 40 (mg/dl)			Veränderung Woche 40 zu Baseline <sup>a)</sup>
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Serum- phosphat <sup>d)</sup>	13	2,51 (0,28)	2,50 (2,0; 2,9)	13	3,47 (0,49)	3,30 (3,0; 4,6)	0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; <0,0001

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL201	Burosumab						
	Serumphosphat zu Baseline (mmol/L)		Serumphosphat zu Woche 64 (mmol/L)		Veränderung Woche 64 zu Baseline		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert		
<b>Morbidität</b>							
Serum- phosphat <sup>c)</sup>	26	0,77 (0,13)	24	1,08 (0,14)	0,32 (0,03) [0,26; 0,38]; <0,0001		
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	Baseline			Woche 64/ Woche 40			Veränderung zu Baseline <sup>a)</sup>
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Anthropometrische Parameter- Körpergröße: Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score)							
<b>Studie UX023- CL201</b> Stehhöhe (z-Score zu Woche 64)	26	-1,72 (1,03)	-1,72 (-4,0; - 0,1)	26	-1,54 (1,13)	-1,48 (-4,5; 0,1)	0,19 (0,05) [0,09; 0,29]; 0,0002
<b>Studie UX023- CL205</b> Liegelänge/ Stehhöhe (z-Score zu Woche 40)	13	-1,38 (1,2)	-1,37 (-3,66; 0,97)	13	-1,65 (1,12)	-1,61 (-4,03; 0,31)	-0,20 (0,13) [-0,46; 0,06]; 0,1396
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	Baseline			Woche 64/ Woche 40			Veränderung zu Baseline
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	MW (SD) Median (min; max)
<b>Morbidität</b>							
Anthropometrische Parameter- Körpergröße: Stehhöhe/ Liegelänge (Perzentile für Alter und Geschlecht)							
<b>Studie UX023- CL201</b> Stehhöhe (Perzentile zu Woche 64)	26	11,13 (13,8)	4,28 (0,0; 47,7)	26	15,04 (17,44)	7,23 (0,0; 54,6)	3,91 (4,89) 2,38 (-2,4; 15,0)
<b>Studie UX023- CL205</b> Liegelänge/ Stehhöhe (Perzentile zu Woche 40)	13	18,04 (25,26)	8,52 (0,01; 83,29)	13	12,76 (18,94)	5,36 (0,0; 62,07)	-5,28 (20,17) -0,28 (-70,42; 9,82)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	Baseline			Woche 64/ Woche 40			Veränderung zu Baseline <sup>a)</sup>
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT							
<b>Studie UX023- CL201</b> 6MWT Distanz zu Woche 64 (Meter)	26	479,92 (84,80)	478,0 (280,0; 630,0)	26	533,85 (58,7)	523,50 (381,0; 643,0)	52,67 (8,82) [35,39; 69,95]; <0,0001
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL201	Burosumab						
	Baseline			Woche 64			Veränderung zu Baseline
	N	MW (SD)		N	MW (SD)		MWD [95%-KI]; p-Wert <sup>e)</sup>
<b>Morbidität</b>							
Motorische Funktion mittels BOT-2-Skala „Kraft und Gewandtheit“ <sup>4)</sup> (Perzentile)							
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	33,4 (25,98)		25	47,6 (27,72)		14,2 [9,25; 19,15]; <0,0001
Motorische Funktion mittels BOT-2-Skala „Kraft und Gewandtheit“ <sup>4)</sup> (Normierter Score) <sup>9)</sup>							
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	43,9 (9,39)		25	48,3 (10,95)		4,4 [1,99; 6,81]; 0,001
Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“	25	11,1 (4,85)		25	14,2 (4,09)		3,0 [1,49; 4,51]; 0,0004
Untertest „Kraft“	25	14,2 (5,00)		25	15,1 (5,26)		0,9 [0,10; 1,70]; 0,03

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL201	Burosumab						
	Baseline		Woche 64		Veränderung zu Baseline		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95%-KI]; p-Wert		
<b>Morbidität</b>							
Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI <sup>l)</sup>							
Globale Funktionskala <sup>h)</sup>	26	37,5 (13,96)	26	43,1 (16,14)	6,02 [0,72; 11,33]; 0,026		
Funktion der oberen Extremitäten	26	52,1 (6,77)	26	53,3 (5,10)	1,9 [0,10; 3,68]; 0,038		
Sport/körperliche Funktion	26	34,6 (15,7)	26	41,7 (15,7)	7,7 [2,58; 12,91]; 0,003		
Transfer und Mobilität	26	45,7 (10,88)	26	45,6 (18,38)	-0,34 [-6,47; 5,78]; 0,91		
Schmerz/Wohlbe- finden	26	35,2 (15,26)	26	41,0 (17,04)	5,60 [-0,09; 11,30]; 0,054		
Glück und Zufriedenheit	26	43,6 (13,75)	26	45,8 (11,89)	2,18 [-1,58; 5,93]; 0,26		
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	Baseline			Woche 64/ Woche 40			Veränderung zu Baseline
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95%-KI]; p-Wert
<b>Lebensqualität</b>							
Studie UX023- CL201	keine verwertbaren Daten						
Studie UX023- CL205	nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab Studie UX023-CL201		Burosumab Studie UX023-CL205	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>				
UE	26	26 (100)	13	13 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	26	1 (3,8)	13	1 (7,7)
SUE	26	0	13	1 (7,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	26	0	13	0
UE, das zum Tod führte	26	0	13	0

Ergebnisse der Studie UX023-CL301 (Woche 40): Burosumab vs. konventionelle Therapie<sup>j)</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301		Burosumab			konventionelle Therapie				
		N	n (%)		N	n (%)			
<b>Mortalität</b>									
Es traten keine Todesfälle auf.									
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie		
	N	LS Mean (SE)		N	LS Mean (SE)		LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert		
<b>Morbidity</b>									
Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) <sup>i)</sup>									
RGI-C <sup>j)</sup> Veränderung zu Woche 40	29	1,9 (0,1)		32	0,8 (0,1)		1,1 [0,8; 1,2]; <0,001		
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie		
	N	Base- line MD (SD)	Woche 40 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Base- line MD (SD)	Woche 40 MD (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean [95%-KI]; p-Wert (Hedges'g [95%-KI])
<b>Morbidity</b>									
Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) <sup>k)</sup>									
RSS	28	3,16 (0,991)	1,13 (0,715)	-2,04 (0,145)	32	3,19 (1,141)	2,47 (1,092)	-0,71 (0,138)	-1,34 [-1,74; -0,94] <0,0001 (-1,69 [-2,29; -1,10])
Serumphosphat <sup>k)</sup>									
Serumphos- phat (mg/dl)	29	2,42 (0,244)	3,30 (0,426)	0,92 (0,080)	32	2,30 (0,257)	2,53 (0,339)	0,20 (0,061)	0,71 [0,52; 0,91]; <0,0001 (1,83 [1,23; 2,44])

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 40	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 40	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert  (Hedges g [95% KI] p-Wert)
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Anthropometrische Parameter- Körpergröße: Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score) <sup>1)</sup>							
Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score)	28	-2,3 (1,8)	0,2 (0,1)	32	-2,1 (0,9)	0,1 (0,1)	0,1 [-0,1; 0,2]; 0,3507
Körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT <sup>1)</sup>							
6MWT Distanz (Meter)	15	365,9 (118,1)	52,1 (16,2)	20	450,5 (106,4)	10,6 (14,1)	41,5 [-0,6; 83,6]; 0,0534 <sup>m)</sup>
Prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz	15	62,1 (18,6)	6,2 (2,7)	20	76,2 (14,8)	0,5 (2,4)	5,6 [-1,2; 12,4]; 0,1058 <sup>m)</sup>
Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) <sup>1)1)</sup>							
<b>Peadiatric Pain Interference Score</b> T-Score	15	53,1 (11,0)	-5,3 (1,7)	20	49,9 (12,1)	-0,3 (1,5)	-5,0 [-9,3; -0,8]; 0,0212 (-0,7 [-1,4; 0,0]; 0,0404)
<b>Physical Function Mobility Score</b> T-Score	15	45,2 (9,1)	2,8 (1,3)	20	45,5 (9,9)	0,1 (1,0)	2,7 [-0,5; 5,9]; 0,1009
<b>Fatigue Domain Score</b> T-Score	15	48,8 (9,6)	-4,3 (1,7)	20	47,0 (13,7)	-1,05 (1,8)	-3,3 [-7,9; 1,4]; 0,1676
Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) <sup>1)</sup>							
FPS-R Wert	15	0,4 (1,1)	0,0 (0,3)	20	0,7 (1,2)	0,0 (0,3)	0,0 [-0,8; 0,8]; 0,9862
<b>Lebensqualität</b>							
keine verwertbaren Daten							

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301 <sup>i)</sup>	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o)</sup>		Relatives Risiko [95%-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
UE	29	28 (96,6)	32	26 (81,3)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	29	4 (13,8)	32	2 (6,3)	2,2 [0,4; 11,2]
SUE	29	3 (10,3)	32	1 (3,1)	3,3 [0,4; 30,1]
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29	0	32	0	-
UE, das zum Tod führte	29	0	32	0	-

Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o)</sup>	
MedDRA-Systemorganklasse <sup>i)</sup> Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 10% zwischen den Behandlungsgruppen	N	n (%)	N	n (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>29</b>	<b>22 (75,9)</b>	<b>32</b>	<b>8 (25,0)</b>
Pyrexie	29	15 (51,7)	32	6 (18,8)
Reaktion an der Injektionsstelle	29	7 (24,1)	32	0
Erythem der Injektionsstelle	29	6 (20,7)	32	0
Pruritus an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Ausschlag an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Zahnabszess <sup>p)</sup>	29	7 (24,1)	32	3 (9,4)
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>29</b>	<b>20 (69,0)</b>	<b>32</b>	<b>15 (46,9)</b>
Übelkeit	29	11 (37,9)	32	8 (25,0)
Diarrhö	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Zahnkaries <sup>p)</sup>	29	5 (17,2)	32	2 (6,3)
Zahnschmerzen <sup>p)</sup>	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Zahnen	29	3 (10,3)	32	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>29</b>	<b>19 (65,5)</b>	<b>32</b>	<b>9 (28,1)</b>
Husten	29	12 (41,4)	32	6 (18,8)

Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o)</sup>	
MedDRA-Systemorganklasse <sup>i)</sup> Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	N	n (%)	N	n (%)
Rhinorrhö	29	5 (17,2)	32	2 (6,3)
Asthma	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Oropharyngeale Schmerzen	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
<b>Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes<sup>p)</sup></b>	<b>29</b>	<b>15 (51,7)</b>	<b>32</b>	<b>13 (40,6)</b>
Arthralgie	29	11 (37,9)	32	7 (21,9)
Schmerzen in den Extremitäten	29	10 (34,5)	32	9 (28,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	29	8 (27,6)	32	5 (15,6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>29</b>	<b>10 (34,5)</b>	<b>32</b>	<b>2 (6,3)</b>
<b>Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen</b>	<b>29</b>	<b>8 (27,6)</b>	<b>32</b>	<b>2 (6,3)</b>
Kontusion	29	4 (13,8)	32	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>29</b>	<b>8 (27,6)</b>	<b>32</b>	<b>4 (12,5)</b>
Vitamin D vermindert	29	6 (20,7)	32	1 (3,1)
<b>Ohren- und Labyrinthstörungen</b>	<b>29</b>	<b>5 (17,2)</b>	<b>32</b>	<b>2 (6,3)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Vitamin-D-Mangel	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
<p>a) Berechnung nach GEE-Model, siehe Nutzenbewertung  b) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL201  c) Daten aus dem Dossier entnommen  d) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL205  e) Berechnung erfolgte mittels Einstichproben-t-Test (one-sample t-test)  f) Daten aus dem Amendment 1  g) Der normierte Score bezieht sich auf eine US-amerikanische Referenzpopulation. Ein Wert von 50 auf der Skala „Kraft und Gewandtheit“ entspricht dem Durchschnittswert der Referenzpopulation. Ein Wert von 15 in den Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ entsprechen dem Durchschnittswert der Referenzpopulation.  h) Diese Skala setzt sich aus dem Durchschnitt der Itemwerte der vier Funktionsskalen (Funktion der oberen Extremitäten, Sport/körperliche Funktion, Transfer und Mobilität, Schmerz/Wohlbefinden) zusammen.  i) Daten aus dem Amendment 2  j) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301  k) Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers  l) Wurde ausschließlich für Patienten durchgeführt/ erhoben, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite <math>\geq 5</math> Jahre waren  m) Laut Studienbericht fehlten für zwei Patienten des Burosumab-Studienarms Daten: Ein Patient absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Patient nicht zu Woche 40. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.  n) T-Score= standardisierter Score mit Mittelwert von 50 und Standardabweichung von 10</p>				

Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o)</sup>	
<b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b> Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<p>o) Keine Angaben zur Auswertung des geplanten Cross-Over vom Kontroll- in den Burosumab-Arm nach Woche 64 verfügbar. Laut Studienbericht befand sich ein Patient der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Studienwoche 66 und hatte in den Burosumab-Arm gewechselt.</p> <p>p) Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie Morbidität</p> <p>Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2<sup>nd</sup> Edition; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GEE: Generalized Estimating Equation; FPS-R: Faces Pain Scale-Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest.</p>				

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

ca. 200-500 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crysvida<sup>®</sup> (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004275/WC500245537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Burosumab	102.010,48 - 611.194,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Oktober 2018 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2019 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Burosumab**

**Vom 4. Oktober 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Burosumab wie folgt ergänzt:

**Burosumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Februar 2018):

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder ab einem Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder ab einem Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Ergebnisse der Studien UX023-CL201 (Woche 64)/UX023-CL205 (Woche 40): Burosumab

Endpunktkategorie Endpunkt Studien UX023-CL201/UX023-CL205	Burosumab	
	N	n (%)

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	RSS-Gesamtwert zu Baseline			RSS-Gesamtwert zu Woche 64/Woche 40			Veränderung Woche 64/Woche 40 zu Baseline
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
<b>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</b>							
Studie UX023-CL201 RSS zu Woche 64 <sup>a, b</sup>	26	1,92 (1,17)	2,0 (0,0; 4,5)	26	0,81 (0,60)	1,0 (0,0; 2,0)	-1,0 (0,11) [-1,22; -0,79]; < 0,0001
Studie UX023-CL205 RSS zu Woche 40 <sup>c</sup>	13	2,92 (1,37)	-	13	1,19 (0,52)	-	-1,73 (0,13) [-2,03; -1,44]; < 0,0001
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL205	Burosumab						
	Serumphosphat zu Baseline (mg/dl)			Serumphosphat zu Woche 40 (mg/dl)			Veränderung Woche 40 zu Baseline <sup>a</sup>
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Serumphosphat <sup>d</sup>	13	2,51 (0,28)	2,50 (2,0; 2,9)	13	3,47 (0,49)	3,30 (3,0; 4,6)	0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; < 0,0001
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL201	Burosumab						
	Serumphosphat zu Baseline (mmol/L)			Serumphosphat zu Woche 64 (mmol/L)			Veränderung Woche 64 zu Baseline
	N	MW (SD)		N	MW (SD)		LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Serumphosphat <sup>e</sup>	26	0,77 (0,13)		24	1,08 (0,14)		0,32 (0,03) [0,26; 0,38]; < 0,0001
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Burosumab						
	Baseline			Woche 64/Woche 40			Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
<b>Anthropometrische Parameter – Körpergröße: Stehhöhe/Liegelänge (z-Score)</b>							
Studie UX023-CL201 Stehhöhe (z-Score zu Woche 64)	26	-1,72 (1,03)	-1,72 (-4,0; -0,1)	26	-1,54 (1,13)	-1,48 (-4,5; 0,1)	0,19 (0,05) [0,09; 0,29]; 0,0002
Studie UX023-CL205 Liegelänge/Stehhöhe (z-Score zu Woche 40)	13	-1,38 (1,2)	-1,37 (-3,66; 0,97)	13	-1,65 (1,12)	-1,61 (-4,03; 0,31)	-0,20 (0,13) [-0,46; 0,06]; 0,1396



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Burosumab						Veränderung zu Baseline MW (SD) Median (min; max)
	Baseline			Woche 64/Woche 40			
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	
<b>Morbidität</b>							
Anthropometrische Parameter – Körpergröße: Stehhöhe/Liegelänge (Perzentile für Alter und Geschlecht)							
Studie UX023-CL201 Stehhöhe (Perzentile zu Woche 64)	26	11,13 (13,8)	4,28 (0,0; 47,7)	26	15,04 (17,44)	7,23 (0,0; 54,6)	3,91 (4,89) 2,38 (-2,4; 15,0)
Studie UX023-CL205 Liegelänge/Stehhöhe (Perzentile zu Woche 40)	13	18,04 (25,26)	8,52 (0,01; 83,29)	13	12,76 (18,94)	5,36 (0,0; 62,07)	-5,28 (20,17) -0,28 (-70,42; 9,82)
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Burosumab						Veränderung zu Baseline <sup>a</sup> LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline			Woche 64/Woche 40			
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	
<b>Morbidität</b>							
Körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT							
Studie UX023-CL201 6MWT Distanz zu Woche 64 (Meter)	26	479,92 (84,80)	478,0 (280,0; 630,0)	26	533,85 (58,7)	523,50 (381,0; 643,0)	52,67 (8,82) [35,39; 69,95]; < 0,0001
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL201	Burosumab				Veränderung zu Baseline		
	Baseline		Woche 64		MWD [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Morbidität</b>							
Motorische Funktion mittels BOT-2-Skala „Kraft und Gewandtheit“ <sup>ef</sup> (Perzentile)							
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	33,4 (25,98)		25	47,6 (27,72)		14,2 [9,25; 19,15]; < 0,0001
Motorische Funktion mittels BOT-2-Skala „Kraft und Gewandtheit“ <sup>ef</sup> (Normierter Score) <sup>g</sup>							
Skala „Kraft und Gewandtheit“	25	43,9 (9,39)		25	48,3 (10,95)		4,4 [1,99; 6,81]; 0,001
Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“	25	11,1 (4,85)		25	14,2 (4,09)		3,0 [1,49; 4,51]; 0,0004
Untertest „Kraft“	25	14,2 (5,00)		25	15,1 (5,26)		0,9 [0,10; 1,70]; 0,03
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL201	Burosumab				Veränderung zu Baseline		
	Baseline		Woche 64		LS Mean [95 %-KI]; p-Wert		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Morbidität</b>							
Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI <sup>f</sup>							
Globale Funktionsskala <sup>h</sup>	26	37,5 (13,96)		26	43,1 (16,14)		6,02 [0,72; 11,33]; 0,026
Funktion der oberen Extremitäten	26	52,1 (6,77)		26	53,3 (5,10)		1,9 [0,10; 3,68]; 0,038



Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL201	Burosumab				
	Baseline		Woche 64		Veränderung zu Baseline LS Mean [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Sport/körperliche Funktion	26	34,6 (15,7)	26	41,7 (15,7)	7,7 [2,58; 12,91]; 0,003
Transfer und Mobilität	26	45,7 (10,88)	26	45,6 (18,38)	-0,34 [-6,47; 5,78]; 0,91
Schmerz/Wohlbefinden	26	35,2 (15,26)	26	41,0 (17,04)	5,60 [-0,09; 11,30]; 0,054
Glück und Zufriedenheit	26	43,6 (13,75)	26	45,8 (11,89)	2,18 [-1,58; 5,93]; 0,26

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Burosumab						Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline			Woche 64/Woche 40			
	N	MW (SD)	Median (min; max)	N	MW (SD)	Median (min; max)	
Lebensqualität	keine verwertbaren Daten						
Studie UX023-CL201	keine verwertbaren Daten						
Studie UX023-CL205	nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab Studie UX023-CL201		Burosumab Studie UX023-CL205	
	N	n (%)	N	n (%)
Nebenwirkungen				
UE	26	26 (100)	13	13 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	26	1 (3,8)	13	1 (7,7)
SUE	26	0	13	1 (7,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	26	0	13	0
UE, das zum Tod führte	26	0	13	0

Ergebnisse der Studie UX023-CL301 (Woche 40): Burosumab vs. konventionelle Therapie<sup>1</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie		Burosumab vs. konventionelle Therapie LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N	LS Mean (SE)	N	LS Mean (SE)	

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)<sup>1</sup>

RGI-C <sup>1</sup> Veränderung zu Woche 40	29	1,9 (0,1)	32	0,8 (0,1)	1,1 [0,8; 1,2]; < 0,001
--	----	-----------	----	-----------	-------------------------------



Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie		
	N	Base- line MD (SD)	Woche 40 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Base- line MD (SD)	Woche 40 MD (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean [95 %-KI]; p-Wert (Hedges' g [95 %-KI])
<b>Morbidität</b>									
<b>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)<sup>k</sup></b>									
RSS	28	3,16 (0,991)	1,13 (0,715)	-2,04 (0,145)	32	3,19 (1,141)	2,47 (1,092)	-0,71 (0,138)	-1,34 [-1,74; -0,94]; < 0,0001 (-1,69 [-2,29; -1,10])
<b>Serumphosphat<sup>k</sup></b>									
Serumphosphat (mg/dl)	29	2,42 (0,244)	3,30 (0,426)	0,92 (0,080)	32	2,30 (0,257)	2,53 (0,339)	0,20 (0,061)	0,71 [0,52; 0,91]; < 0,0001 (1,83 [1,23; 2,44])

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Baseline MW (SD)	Verände- rung zu Woche 40 LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	Verände- rung zu Woche 40 LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert (Hedges' g [95 %-KI] p-Wert)
<b>Morbidität</b>							
<b>Anthropometrische Parameter – Körpergröße: Stehhöhe/Liegelänge (z-Score)<sup>l</sup></b>							
Stehhöhe/Liegelänge (z-Score)	28	-2,3 (1,8)	0,2 (0,1)	32	-2,1 (0,9)	0,1 (0,1)	0,1 [-0,1; 0,2]; 0,3507
<b>Körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT<sup>l, n</sup></b>							
6MWT Distanz (Meter)	15	365,9 (118,1)	52,1 (16,2)	20	450,5 (106,4)	10,6 (14,1)	41,5 [-0,6; 83,6]; 0,0534 <sup>m</sup>
Prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz	15	62,1 (18,6)	6,2 (2,7)	20	76,2 (14,8)	0,5 (2,4)	5,6 [-1,2; 12,4]; 0,1058 <sup>m</sup>
<b>Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)<sup>l, n</sup></b>							
Peadiatric Pain Interference Score T-Score	15	53,1 (11,0)	-5,3 (1,7)	20	49,9 (12,1)	-0,3 (1,5)	-5,0 [-9,3; -0,8]; 0,0212 (-0,7 [-1,4; 0,0]; 0,0404)
Physical Function Mobility Score T-Score	15	45,2 (9,1)	2,8 (1,3)	20	45,5 (9,9)	0,1 (1,0)	2,7 [-0,5; 5,9]; 0,1009
Fatigue Domain Score T-Score	15	48,8 (9,6)	-4,3 (1,7)	20	47,0 (13,7)	-1,05 (1,8)	-3,3 [-7,9; 1,4]; 0,1676
<b>Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)<sup>l, n</sup></b>							
FPS-R Wert	15	0,4 (1,1)	0,0 (0,3)	20	0,7 (1,2)	0,0 (0,3)	0,0 [-0,8; 0,8]; 0,9862

**Lebensqualität**  
keine verwertbaren Daten

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301 <sup>l</sup>	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o</sup>		Relatives Risiko [95 %-KI]
	N	n (%)	N	n (%)	
UE	29	28 (96,6)	32	26 (81,3)	-
UE CTCAE-Grad $\geq$ 3	29	4 (13,8)	32	2 (6,3)	2,2 [0,4; 11,2]
SUE	29	3 (10,3)	32	1 (3,1)	3,3 [0,4; 30,1]
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29	0	32	0	-
UE, das zum Tod führte	29	0	32	0	-



Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1</sup> Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10$ % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10$ % zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>2</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29	22 (75,9)	32	8 (25,0)
Pyrexie	29	15 (51,7)	32	6 (18,8)
Reaktion an der Injektionsstelle	29	7 (24,1)	32	0
Erythem der Injektionsstelle	29	6 (20,7)	32	0
Pruritus an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Ausschlag an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess <sup>P</sup>	29	7 (24,1)	32	3 (9,4)
Gastrointestinale Störungen	29	20 (69,0)	32	15 (46,9)
Übelkeit	29	11 (37,9)	32	8 (25,0)
Diarrhö	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Zahnkaries <sup>P</sup>	29	5 (17,2)	32	2 (6,3)
Zahnschmerzen <sup>P</sup>	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Zahnen	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29	19 (65,5)	32	9 (28,1)
Husten	29	12 (41,4)	32	6 (18,8)
Rhinorrhö	29	5 (17,2)	32	2 (6,3)
Asthma	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Oropharyngeale Schmerzen	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes <sup>P</sup>	29	15 (51,7)	32	13 (40,6)
Arthralgie	29	11 (37,9)	32	7 (21,9)
Schmerzen in den Extremitäten	29	10 (34,5)	32	9 (28,1)
Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerzen	29	8 (27,6)	32	5 (15,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	29	8 (27,6)	32	2 (6,3)
Kontusion	29	4 (13,8)	32	0
Untersuchungen	29	8 (27,6)	32	4 (12,5)
Vitamin D vermindert	29	6 (20,7)	32	1 (3,1)
Ohren- und Labyrinthstörungen	29	5 (17,2)	32	2 (6,3)



Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse <sup>l</sup> Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie <sup>o</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Vitamin-D-Mangel	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)

- a Berechnung nach GEE-Model, siehe Nutzenbewertung
- b Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL201
- c Daten aus dem Dossier entnommen
- d Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL205
- e Berechnung erfolgte mittels Einstichproben-t-Test (one-sample t-test)
- f Daten aus dem Amendment 1
- g Der normierte Score bezieht sich auf eine US-amerikanische Referenzpopulation. Ein Wert von 50 auf der Skala „Kraft und Gewandtheit“ entspricht dem Durchschnittswert der Referenzpopulation. Ein Wert von 15 in den Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ entsprechen dem Durchschnittswert der Referenzpopulation.
- h Diese Skala setzt sich aus dem Durchschnitt der Itemwerte der vier Funktionsskalen (Funktion der oberen Extremitäten, Sport/körperliche Funktion, Transfer und Mobilität, Schmerz/Wohlbefinden) zusammen.
- i Daten aus dem Amendment 2
- j Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301
- k Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers
- l Wurde ausschließlich für Patienten durchgeführt/erhoben, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite  $\geq 5$  Jahre waren
- m Laut Studienbericht fehlten für zwei Patienten des Burosumab-Studienarms Daten: Ein Patient absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Patient nicht zu Woche 40. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
- n T-Score = standardisierter Score mit Mittelwert von 50 und Standardabweichung von 10
- o Keine Angaben zur Auswertung des geplanten Cross-Over vom Kontroll- in den Burosumab-Arm nach Woche 64 verfügbar. Laut Studienbericht befand sich ein Patient der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Studienwoche 66 und hatte in den Burosumab-Arm gewechselt.
- p Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie Morbidität.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2<sup>nd</sup> Edition; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GEE: Generalized Estimating Equation; FPS-R: Faces Pain Scale-Revised; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickels Severity Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Kinder ab einem Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung  
ca. 200 bis 500 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung  
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Crysvisa<sup>®</sup> (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004275/WC500245537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf)  
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.  
Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.
4. Therapiekosten  
Jahrestherapiekosten:  
Kinder ab einem Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Burosumab	102 010,48 – 611 194,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2018)  
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Oktober 2018 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2019 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. April 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Burosumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 16. Juli 2018 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Burosumab
- **Handelsname:** Crysvida®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypophosphatämie (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kyowa Kirin GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.07.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.08.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349)

- **Modul 1 (365,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2388/2018-03-27\\_Modul1\\_Burosumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2388/2018-03-27_Modul1_Burosumab.pdf))
- **Modul 2 (246,3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2389/2018-03-27\\_Modul2\\_Burosumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2389/2018-03-27_Modul2_Burosumab.pdf))
- **Modul 3A (696,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2390/2018-03-27\\_Modul3A\\_Burosumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2390/2018-03-27_Modul3A_Burosumab.pdf))
- **Modul 4 (3,0 MB, PDF)**

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.07.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (1,5 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Burosumab-D-349.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab-D-349.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (133,9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2393/2018-04-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Burosumab-D-349.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2393/2018-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Burosumab-D-349.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.08.2018
- Mündliche Anhörung: 21.08.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 13.08.2018 per E-Mail  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.08.2018** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Burosumab%20-%202018-04-15-D-349) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Burosumab - 2018-04-15-D-349*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.08.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.08.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Inhalte drucken [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.08.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Burosumab**

Stand: 14.08.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kyowa Kirin GmbH	06.08.2018
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)	30.07.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.08.2018
Prof. Dr. med. C. P. Schmitt (Uniklinikum Heidelberg)	06.08.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Kyowa Kirin GmbH</b>						
Sibeijn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Döß, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Maessen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schulz, Fr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)</b>						
Schnabel, Hr. Dr. med.	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Partsch, Hr. Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</b>						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH

Datum	06.08.2018
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Kyowa Kirin GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>) handelt es sich um die erste kausale Therapiemöglichkeit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden. Die Zulassung für Crysvita<sup>®</sup> als Medikament zur Behandlung seltener Krankheiten (Orphan-Arzneimittel) in der europäischen Union wurde am 19. Februar 2018 erteilt [1]. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs zur wirksamen Behandlung der XLH, der auch durch die Teilnahme am Arzneimittel-Härtefallprogramm zu sehen war, wurde eine bedingte Zulassung (<i>conditional marketing authorisation</i>) durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) gewährt. Begründet wurde die Zulassung auf zwei explorativen Phase-II-Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) und einer historischen Kontrolle (UX023-CL002).</p> <p>Am 15. April 2018 reichte Kyowa Kirin GmbH (Kyowa Kirin) gemäß § 35a SGB V ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Crysvita<sup>®</sup> ein. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers konnten die Ergebnisse der pivotalen Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002) dargestellt werden. Die aktiv kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL301 war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Der erste Clinical Study Report mit dem 40-Wochen-Datenschnitt (12. Februar 2018) erfolgte zum 15. Juni 2018. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 16. Juli 2018 veröffentlicht.</p> <p>Kyowa Kirin GmbH möchte wie bereits in der Beratung vom 08. November 2017 angekündigt, die nun verfügbaren 40-Wochen-Daten der randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der Stellungnahme nachreichen. Diese Daten weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die mit Burosumab behandelt werden, ein normales Leben führen können: Durch die Burosumab-Behandlung kann eine Verbesserung der körperlichen Funktion, eine Normalisierung des Wachstums, eine Reduktion der Schmerzen und somit eine erhöhte Lebensqualität der XLH-Patienten erzielt werden. Zusammengefasst begründen die Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und die mit der Stellungnahme nachgereichten UX023-CL301-Studie durch den deutlichen Effekt von Burosumab zweifelsfrei und überzeugend den beträchtlichen Zusatznutzen von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase mit XLH.</p> <p>Im Folgenden nimmt Kyowa Kirin insbesondere Stellung zu drei allgemeinen Aspekten und stellt anschließend die aktuellen Ergebnisse der Studie UX023-CL301 dar, die den geforderten beträchtlichen Zusatznutzen nochmals bestätigen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abschließende Bemerkung zum Studiendesign der pivotalen Studien, die der bedingten Zulassung zugrunde liegen</li> <li>2. Berücksichtigung und Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte</li> <li>3. Klarstellung des im Dossier dargestellten Anteils der Zielpopulation: XLH-Patienten im Alter von 14 – 18 Jahren</li> </ol>	
<p><b>1. Abschließende Bemerkung zum Studiendesign der pivotalen Studien, die der bedingten Zulassung zugrunde liegen</b></p> <p><b>Anmerkung G-BA:</b></p> <p>„Da es sich bei den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 um</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.</i></p> <p><i>Der pU legt einen historischen Vergleich zur Studie UX023-CL201 in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie (UX023-CL002) vor. Aufgrund der oben dargelegten Unsicherheiten wird dieser Vergleich als hochgradig verzerrt eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.“ (S. 24)</i></p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Die Europäische Kommission erteilte am 19. Februar 2018 die Zulassung auf Basis von zwei explorativen Phase-II-Studien und einer historischen Kontrolle [1, 2]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Die rechtlichen Voraussetzungen für eine bedingte Zulassung sind hoch und lauten wie folgt [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwerwiegend behindernde oder lebensbedrohliche Krankheit bzw. Einsatz in Notfallsituationen bzw. seltene Erkrankung</li><li>• Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Wirkstoffs ist positiv</li><li>• Der pharmazeutische Unternehmer stellt umfassende Daten bereit</li><li>• Ein ungedeckter medizinischer Bedarf muss erfüllt werden</li><li>• Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs überwiegt der Nutzen der unmittelbaren Verfügbarkeit des Arzneimittels mögliche Risiken durch eingeschränkte Daten</li></ul> <p>Aus Sicht der Europäischen Kommission erfüllen die für Burosumab zur Zulassung vorgelegten Studien die Voraussetzung zur Erteilung einer</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedingten Zulassung [1, 2, 4]. Bei der XLH handelt es sich nach Feststellung der Europäischen Kommission um eine Erkrankung, die zu einer schwerwiegenden Behinderung führt. Trotz eingeschränkter Daten (nicht abgeschlossene Phase-III-Studie) hat die Europäische Kommission Burosumab zugelassen. Folglich überwiegt seitens der Europäischen Behörden der Nutzen der unmittelbaren Verfügbarkeit von Burosumab bei weitem die möglichen Risiken aufgrund fehlender Daten.</p> <p>Die Europäische Kommission hat für die Zulassungsentscheidung die drei vorgelegten Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 zugrunde gelegt und hat dabei auch den historischen Vergleich als supportive Grundlage für die Erteilung der Zulassung herangezogen. Kyowa Kirin hat daher Bedenken, wenn der G-BA diese Studie ausschließt. Vielmehr sind nach § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV für die erstmalige Nutzenbewertung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Ein Ausschluss von Zulassungsstudien ist also nicht vorgesehen.</p> <p>Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat im Rahmen des Arzneimittel-Härtefallprogramms ebenfalls die Evidenz von Burosumab geprüft und dem Antrag des Arzneimittel-Härtefallprogramms am 26. Juli 2017 zugestimmt [5]. <u>Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung wird in Härtefällen unter bestimmten Voraussetzungen zugestimmt [6]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Arzneimittel wird für eine Anwendung am Patienten kostenlos zur Verfügung gestellt</li><li>• Patienten leiden an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung oder an einer Krankheit, die lebensbedrohend ist</li><li>• Die Erkrankung kann nicht mit zugelassenen Arzneimittel</li></ul>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zufriedenstellend behandelt werden</p> <p>Mit der Zustimmung zum Arzneimittel-Härtefallprogramm bestätigt das PEI, dass Burosumab bzw. die XLH alle drei Voraussetzungen erfüllt.</p> <p>Zur Beurteilung der Burosumab-Behandlung bei Kindern mit XLH wurden im Dossier vom 15. April 2018 ausschließlich Unterlagen eingereicht, die nicht der Evidenzstufe I b (RCT) der Klassifizierung von Unterlagen nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§ 5, Abs. 6) entsprechen, sondern eine Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) aufweisen.</p> <p>Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der Verfo des G-BA ist anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Diese besonders gelagerte Fallkonstellation wurde durch die Europäische Kommission und das PEI übereinstimmend festgestellt. Deshalb sieht § 5 Abs. 5 Satz 3 AM-NutzenV vor, dass in den Fällen, in denen zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können, die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität erfolgt. Um einen solchen Fall handelt es sich hier, da die vom G-BA geforderten Daten angesichts der Seltenheit der Erkrankung und dem langen Krankheitsverlauf zumeist erst nach vielen Jahren vorliegen können. Dies bedeutet, dass den Versicherten in der GKV über eine lange Zeit eine kausale Behandlung vorenthalten bleiben würde, wenn von der Ausnahmeregelung in § 5 Abs. 5 Satz 3 SGB V kein Gebrauch gemacht werden würde.</p> <p>Burosumab ist die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase mit X-</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chromosomal gebundener Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Die vorher einzige medikamentöse Behandlung bestand ausschließlich aus einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D, um die Dysregulation des Mineralhaushaltes zu regulieren [7-10]. Da keine ausreichende Evidenz zur Behandlung der XLH mit einer konventionellen Therapie verfügbar war, wurde die retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderungen unter einer konventionellen Therapie abzubilden. Der Vergleich der Burosumab-Behandlung mit einer unadjustierten historischen Kontrolle stellt trotz des hohen Verzerrungspotentials die bestmögliche Evidenz dar. Dies entspricht dem Vorgehen der Europäischen Zulassungsbehörde und der Europäischen Kommission. Detailinformationen zu den Studiendetails der UX023-CL002 befinden sich unter dem Abschnitt spezifische Aspekte.</p> <p>Die Ergebnisse der Burosumab-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 zeigen eindrucksvoll eine wesentliche Abnahme des renalen Phosphatverlustes, des pathologischen Hauptproblems bei der XLH. Die historische Kontrolle mit einer konventionellen Therapie (orale Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D) bestätigt, dass keine ausreichende Normalisierung des Serumphosphat-Spiegels durch eine Supplementierung hergestellt werden konnte.</p> <p>Im IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 wird ein „dramatischer Effekt“ einer therapeutischen Intervention wie folgt definiert. <i>„Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei</i></p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden. [...] Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie.“ [11]</i></p> <p>Wie im Dossier ausgeführt und durch die historische Kontrollstudie UX023-CL002 nachgewiesen, ist der Krankheitsverlauf von Patienten mit XLH sicher oder nahezu sicher vorhersagbar: Die XLH geht durch die Mineralstoff- und Vitamindysregulation mit Kleinwuchs, starken Mobilitätseinschränkungen, Knochen- und Gelenkschmerzen und einer verminderten Lebensqualität einher. Zudem bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs [8-10]. Dies wurde nicht zuletzt durch die EMA im Rahmen der Überprüfung des Status als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung bestätigt [12]. Somit sind die vom IQWiG aufgeführten Anforderungen an einen dramatischen Effekt einer therapeutischen Intervention erfüllt.</p> <p>Daher kommt Kyowa Kirin zu dem Schluss, dass gerechtfertigter Weise von einem dramatischen Effekt gesprochen werden kann, da es sich bei der XLH um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt, die bislang zu einer schwerwiegenden Behinderung führt. Die historische Kontrolle der Studie UX023-CL002 zeigt ohne jeden Zweifel die Überlegenheit von Burosumab, die durch die Ergebnisse der aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 im Anhang bestätigt werden.</p> <p>Zusammenfassend schlägt Kyowa Kirin vor in Anbetracht des hohen ungedeckten medizinischen Bedarf für XLH-Patienten, der sich durch Einschluss von 60 Patienten am Arzneimittel-Härtefallprogramm widerspiegelt (Stand innerhalb des Dossiers: 56 Patienten[13]), die vorgelegte Evidenz, die die bedingte Zulassung begründet, zur</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zwei zulassungsbegründenden, offenen, laufenden Phase-II-Studien UX023-CL201 (5-12 Jahre; Datenschnitt zu Woche 64) und UX023-CL205 (1-4 Jahre; Datenschnitt zu Woche 40), die u.a. zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit der Burosumabbehandlung bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung durchgeführt wurden. Die Zulassungspopulation der 13-17- Jährigen ist von den vorgelegten Phase-II-Studien nicht umfasst.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein historischer Vergleich vorgelegt. Dieser basiert auf einem indirekten Vergleich der Studie UX023-CL201 (Burosumab-Therapie) mit der historischen Kohorte aus Studie UX023-CL002 (konventionelle Therapie aus Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D). Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und der Interventionsstudie war dabei nicht geplant, die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv. Dieser historische Vergleich unterliegt einem hohen Verzerrungspotential und konnte aufgrund methodischer Limitationen (u.a. Verwendung miteinander korrelierter, verbundener Daten, nicht definierte Erfassungszeiträume, fehlender Nachweis der</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Zur Bestätigung der dort aufgezeigten Ergebnisse legt Kyowa Kirin die eindrucksvollen und aussagekräftigen Ergebnisse der UX023-CL301 mit einer Evidenzstufe Ib (RCT) vor und bittet um die Berücksichtigung dieser Daten in dem laufenden Nutzenbewertungsverfahren von Burosumab. Wie oben bereits erwähnt war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers am 15. April 2018 die randomisierte und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL301 noch nicht abgeschlossen. Kyowa Kirin möchte dem G-BA im Rahmen der Stellungnahme nun die kürzlich finalisierten 40-Wochen-Ergebnisse dieser Studie zur Verfügung stellen.</p>	<p>Vergleichbarkeit der Populationen, retrospektives Studiendesign der Studie UX023-CL002) nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den beiden einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 die laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 40 für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (orale Einnahme von Phosphat und aktivem Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS <math>\leq 2,5</math> vs. <math>&gt; 2,5</math>), Alter (<math>&lt; 5</math> vs. <math>\geq 5</math> Jahre) und Region.</p> <p>Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste analog zu den einarmigen Studien pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer <i>PHEX</i>-Mutation; (die auch von der Zulassung umfasste Population der 13-17-Jährigen ist nicht in der Studie UX023-CL301 eingeschlossen).</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab wurden neben zwei die Zulassung begründenden einarmigen Phase-II-Studien UX023-CL201, UX023-CL205 auch eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase-III UX023-CL301 vorgelegt. Aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung fest.
<b>2. Berücksichtigung und Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte</b> <b>Anmerkung G-BA:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- „Rachitissymptomatik mittels RSS ist der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL201 und wird für diese Studie ergänzend dargestellt. Für die Studie UX023-CL205 wird der Endpunkt nicht dargestellt, da dieser als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet wird.</li><li>- Serum-Phosphat ist der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL205 und wird für diese Studie ergänzend dargestellt. Für die Studie UX023-CL201 wird der Endpunkt nicht dargestellt, da dieser als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet wird.“ (S. 23)</li><li>- „Entgegen der Einschätzung des pU wird die Erhebung der grobmotorischen Funktion mittels BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition) als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt.</li><li>- Die Ergebnisse der Erhebung der Patient Reported Outcomes (PRO) mittels POSNA-PODCI (Pediatric Orthopedic Society of North America – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) und SF-10 (Short Form Health Survey-10 for Children) werden als patientenrelevant eingestuft, jedoch aufgrund von Einschränkungen</li></ul>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>in der Operationalisierung bzw. den psychometrischen Eigenschaften der Instrumente in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.“ (S. 24)</i></p> <p>- <i>„Es bleibt offen, ob die Operationalisierung nach den Empfehlungen der ATS-Richtlinie vollumfänglich durchgeführt werden konnte. Details zur Gestaltung des Parcours (Länge, Oberfläche, Lage, ...), der Wahl des klinischen Personals (Messung durch die gleiche Person), Tageszeit der Messung sowie mögliche Unterschiede in der Durchführung in Abhängigkeit des Alters der Patienten erscheinen hier relevant.“ (S. 27)</i></p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>- <b>Operationalisierung und Validierung von patientenrelevanten Endpunkten:</b></p> <p>Im Allgemeinen muss darauf hingewiesen werden, dass Nachweise für die Validierung von Surrogatparametern, bildgebenden Verfahren oder gesundheitsspezifische Morbiditäts-/Lebensqualitätsfragebögen für seltene Erkrankungen aufgrund methodologischer und statistischer Beschränkungen kaum erbracht werden können. Die Durchführung einer Validierung der in den Burosumab-Studien erhobenen Endpunkten stellt aufgrund der pädiatrischen Population, deren Prävalenz niedrig ist, eine Herausforderung dar, die kaum zu bewerkstelligen sind. Weiterhin würde eine Validierung eine substanzielle Anzahl von Patienten sowie viele Jahre der Nachbeobachtung erfordern und somit der Zielsetzung der EU einer schnellen Bereitstellung von therapeutischen Möglichkeiten bei einem ungedeckten Bedarf entgegenstehen. Ebenfalls müssten soziokulturelle Besonderheiten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der in den unterschiedlichen Ländern lebende Patienten/Eltern in die Validierungsstudien einbezogen werden.</p> <p>Die Ergebnisse führten zu einer bedingten Zulassung und zeigen, dass sowohl das Studiendesign als auch die Endpunkterhebung von der Europäischen Arzneimittelagentur akzeptiert wurden. Durch die Darstellung aller relevanten Ergebnisse sollen alle Daten, die zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung von Burosumab geführt haben, transparent und nachvollziehbar dargestellt werden.</p> <p>Auf die Relevanz und die Validität der jeweiligen Endpunkte wird im Folgenden dieser Stellungnahme näher eingegangen.</p> <p>- <b>Anerkennung der primären Endpunkte als patientenrelevant:</b></p> <p>Die von Kyowa Kirin herangezogenen Endpunkte sind von der Europäischen Arzneimittelagentur im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens als ausreichend beweisend angesehen worden, um den für die Erteilung einer <i>Orphan-Drug-Zulassung</i> erforderlichen <i>significant clinical benefit</i> zu belegen. Da dieser <i>clinical benefit</i> nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V zugleich einen Zusatznutzen i. S. d. Nutzenbewertungsverfahrens begründet, besteht insoweit eine Bindungswirkung an die europäische Zulassungsentscheidung. Mit dieser Bindungswirkung steht es nicht in Einklang, wenn die Endpunkte, die Grundlage für die Feststellung des <i>clinical benefit</i> und damit des Zusatznutzens sind, im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens keine Berücksichtigung finden. Die Nichtanerkennung der zulassungsrelevanten Endpunkte verstößt zudem gegen § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, denn danach sind „grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“. Ferner ergibt sich aus § 7</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL201 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als primärer Endpunkt definiert, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0-10 zu bewerten. Der RSS ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.</p> <p>Für den radiologischen Endpunkt RSS konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt werden (LS Mean (SE) [95%-KI]: -1,0 (0,11) [-1,22; -0,79]; p&lt;0,0001). Dieser statistisch signifikante Unterschied konnte auch in Studie UX023-CL205 für den RSS gegenüber Baseline bestätigt werden.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS für Burosumab</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abs. 3 Satz 6 AM-NutzenV, dass die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Im konkreten Fall beruht die Wirksamkeitsbeurteilung und auch die Anerkennung eines Zusatznutzens durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf denselben Endpunkten, auf die sich Kyowa Kirin auch im Nutzenbewertungsverfahren stützt. Da diese Endpunkte entscheidend das Wirksamkeitsurteil der EMA tragen, würde die Negierung dieser Endpunkte im Nutzenbewertungsverfahren den Feststellungen der Zulassungsbehörde widersprechen. Selbst wenn der G-BA daran festhält, dass die Endpunkte keine ausreichende Patientenrelevanz haben, können sie gleichwohl nicht übergangen werden. Nach § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz, wenn zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen. Dies trifft hier zu, weil unmöglich zum jetzigen Zeitpunkt die vom G-BA gewünschten patientenrelevanten Endpunktdaten vorliegen können.</p> <p>Die statistisch signifikanten primären Endpunkte (UX023-CL201: <i>Rickets Severity Score</i> (RSS); UX023-CL205: Serumphosphat) der pivotalen Studien liefern zusammen mit den weiteren bedeutsamen Endpunkten den Gesamtnachweis, der den klinischen Nutzen von Burosumab für die Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Krankheit aufzeigt. Die Manifestation einer XLH und damit die pathophysiologische Ursache des Phosphatverlusts spiegelt sich im Serumphosphat und in der Rachitis-Symptomatik wider. Die Erhebung dieser Endpunkte ist für die Bestätigung einer XLH und Wirksamkeit der Burosumab-Behandlung essentiell. Die Endpunkte Veränderung der Rachitis-Symptomatik und der</p>	<p>gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean [95%-KI]: -1,34 [-1,74; -0,94]; <math>p &lt; 0,0001</math>) gezeigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogatendpunktes (Rachitissymptomatik mittels RSS) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen.</p> <p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde als primärer Endpunkt zur Messung der Knochenmineralisierung der RGI-C-Score eingesetzt. Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der XLH-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3 eine starke Verschlechterung der mit XLH assoziierten Rachitis, und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit XLH assoziierten Rachitis jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Für den radiologischen Endpunkt RGI-C zeigte sich für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 1,1 [0,8; 1,2]; <math>p &lt; 0,001</math>). Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.</p> <p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX023-CL205 der Serumphosphatwert erfasst.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Serumphosphat-Spiegel sind patientenrelevant. Bei Patienten mit XLH kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat über die Nieren, wodurch die Aufnahme von Calcium durch Vitamin D in das Knochenskelett stark vermindert ist. Durch die reduzierte Mineralisierung der Knochen kommt es zu einer Erweichung der Knochen (Osteomalazie), welche eine starke Deformation der Knochen und durch die Beteiligung der Wachstumsfugen im Sinne einer Rachitis eine verminderte Wachstumsrate zur Folge hat [8, 9, 14, 15]. Die klinischen Bewertungen zur Beurteilung des Phosphatverlusts und der damit einhergehenden Dysregulationen und Folgeerkrankungen bestehen aus mehreren krankheitsbezogenen Laborparametern. Die gemeinsame Bewertung dieser Parameter erlaubt dem Kliniker eine Gesamtbeurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten und des Fortschreitens der Rachitis-Symptomatik und damit des Schweregrades der XLH. Der Validierungsbericht der zwei radiologischen Scoring-Methoden, dem <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) und dem <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) veranschaulicht, dass beide Skalen geeignet sind, den Schweregrad der Rachitis bei XLH-Patienten und Veränderungen durch die Burosumab-Behandlung zu erfassen. Weiterhin zeigen Analysen, dass ein höherer Rachitis-Schweregrad mit größeren biochemischen, klinischen und funktionellen Beeinträchtigungen einhergeht. Schlussendlich zeigen die Daten eine zuverlässige Reliabilität und Validität der Messinstrumente und unterstützen somit die Ergebnisse der Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 [16-19].</p> <p><b>- Patientenrelevanz des Bruininks-Oseretsky Test of Motor</b></p>	<p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für den Serumphosphatwert zeigte sich zu Woche 40 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; p&lt;0,0001). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Serumphosphatwertes gegenüber Baseline wird in Studie UX023-CL201 zu Woche 64 bestätigt.</p> <p>Des Weiteren wurde auch in der Studie UX023-CL301 ein Unterschied für den Serumphosphatwert im Vergleich zu Baseline zu Woche 40 festgestellt (LS Mean (SE) : 0,92 (0,08). Zudem zeigte sich für den Serumphosphatwert in Studie UX023-CL301 für Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,91]; p&lt;0,0001). Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Proficiency – 2<sup>te</sup> (BOT-2) und Ergebnisdarstellung der Studie UX023-CL201:</b></p> <p>Mobilitätseinschränkungen sind häufig ein klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH. Zurückzuführen ist diese Störung auf eine Reihe von Folgeerscheinungen der XLH, wie die Knochendeformation, die Knochen- und Gelenkschmerzen sowie die eingeschränkte Muskelfunktion aufgrund der Hypophosphatämie. Die Knochendeformation in den unteren Extremitäten und die Achsenfehlstellung, die mit der XLH assoziiert sind, können die Beweglichkeit der XLH-Patienten enorm einschränken. Auch die Auswirkungen der Hypophosphatämie auf die Muskulatur können verminderte Kraft, Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen und erhöhte Steifigkeit bewirken [8, 9, 20]. Daher ist die Bestimmung des Endpunkts „grobmotorische Funktion“ ein essentieller patientenrelevanter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab bei XLH-Patienten.</p> <p>Die grobmotorische Funktion wurde unter Verwendung der Skala Kraft und Gewandtheit des BOT-2 mit den zwei Subskalen „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ gemessen und bewertet. Der BOT-2 berücksichtigt Schnelligkeit, Beweglichkeit und Kraft sowie körperliche Beweglichkeitseinschränkungen, die bei XLH-Patienten durch die Knie- und Gelenkdeformation auftreten. Das valide und reliable Messinstrument wurde bereits in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit motorischen Funktionsstörungen im Alter von 4 bis 21 Jahren verwendet [21].</p> <p>Der BOT-2 besteht aus 8 Subskalen, die eine vollständige BOT-2-Bewertung bilden. Für die Studie UX023-CL201 wurden nur die Subskalen „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ verwendet. Der „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“-Subskala</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfasst die folgenden Einzeltests [22, 23]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pendellauf</li><li>- seitliches Übersteigen eines Schwebebalkens</li><li>- 1-beiniges Hüpfen</li><li>- 1-beiniger Seitensprung</li><li>- 2-beiniger Seitensprung</li></ul> <p>Die Komponenten der „Kraft“ Subskala sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- stehender Weitsprung</li><li>- Knie oder volle Liegestütze</li><li>- Rumpfbeuge (Sit-Ups)</li><li>- Wandsitz</li><li>- Schwebesitz (V-Ups)</li></ul> <p>Diese Subskalen wurden gewählt, weil die XLH-Kinder so starke Bewegungseinschränkungen durch Schmerzen, unkoordinierte Gewichtsbelastung und Beindeformationen aufweisen, so dass diese nur grobmotorische Aktivitäten ausführen können. Im Studienprogramm von Asfotase alfa zur Behandlung jugendlicher Patienten mit Hypophosphatasie wurden ebenfalls ausschließlich die Subskalen „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ abgefragt [21]. Die Auswertung der BOT-2-Domänen erfolgte auf Grundlage von Deutz et al. mit einer US-Referenzpopulation [24, 25].</p> <p>Kyowa Kirin begrüßt, dass der Endpunkt BOT-2 bei Kindern mit XLH als patientenrelevant eingestuft und akzeptiert wurde. Die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der grobmotorischen Funktion gemessen anhand des BOT-2 werden nun im Folgenden dargestellt (siehe Tabelle BOT-2).</p> <p>Der Baseline-Wert für die Subskala „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ lag bei 11,1 und für die Subskala „Kraft“ bei 14,2. Für beide dieser Subskalen betrug der Mittelwert (SD) für gesunde Kinder 15 (5). Der Schnelligkeits- und Geschicklichkeitswert von 11,1 lag nahe am unteren Ende des Normbereichs und deutet auf eine eingeschränkte Beweglichkeit hin, die bei Kindern mit XLH häufig mit den Knochendeformationen und muskelbedingten Auswirkungen der Hypophosphatämie zusammenhängen. Diese Deformitäten erschweren das Ausbalancieren und die schnelle Bewegung der XLH-Patienten. Der Baseline-Wert für Stärke mit 14,2 deutet auf kein ausgeprägtes Defizit der XLH hin. Die mittlere Änderung der Subskala „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ erhöhte sich in Woche 40 auf 14,0 und in Woche 64 auf 14,2, was auf eine normale Laufgeschwindigkeit und Beweglichkeit hindeutet. Bei der Subskala „Kraft“ konnte eine Verbesserung auf 15,7 zu Woche 40 und 15,1 zu Woche 64 beobachtet werden. Für die betrachteten RSS-Untergruppen konnten ähnliche mittlere Änderungen zu Woche 40 und 64 gezeigt werden. Für den Komponenten-Score lag der Mittelwert (SD) für gesunde Kinder bei 50 (10). Der Baseline-Wert des Komponenten-Scores „Kraft und Gewandtheit“ betrug 43,9 und lag somit innerhalb des Normbereichs. Dennoch konnten signifikante mittlere Änderung von 5,3 zu Woche 40 und 4,4 zu Woche 64 nachgewiesen werden.</p> <p>Die beobachteten Verbesserungen der „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ sowie der „Stärke“ gemessen anhand des BOT-2 unterstützen die klinische Relevanz der beobachteten Verbesserungen der im Dossier vom 15. April 2018 dargestellten</p>	<p><i>Motorische Funktion: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2)</i></p> <p>Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurde in Studie UX023-CL201 anhand des BOT-2 erfasst. Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination und Kraft und Gewandtheit) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer erhob lediglich die Skala „Kraft und Gewandtheit“ als eine von vier Skalen des BOT-2. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Es wurde eine Verbesserung in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (Perzentile) zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt (MWD [95%-KI]: 14,2 [9,25; 19,15]; (p&lt;0,0001). Diese statistisch signifikante Verbesserung war auch für den normierten Score der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (MWD [95%-KI]: 4,4 [1,99; 6,81]; (p=0,001), und für die Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ (MWD [95%-KI]: 3,0 [1,49; 4,51]; (p=0,0004) und „Kraft“ (MWD [95%-KI]: 0,9 [1,49; 4,51]; (p=0,03) zu beobachten. Die klinische Relevanz dieser gezeigten Veränderung bleibt jedoch unklar.</p> <p>In der Studie UX023-CL205 wurde die grobmotorische Funktion mittels BOT-2 nicht erfasst.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Gehfähigkeit (6MWT) und der Domänen „Sport/körperliche Funktion“ und „Schmerz“ des POSNA-PODCIs, die ebenfalls Messinstrumente in der Studie UX023-CL201 zur Messung körperlicher Funktion waren und signifikante Verbesserungen durch die Behandlung mit Burosumab beurteilten und ergaben.</p> <p>- <b>Operationalisierung des POSNA-PODCI-Fragebogens:</b></p> <p>Kyowa Kirin bedankt sich für den Hinweis der unterschiedlichen Operationalisierung des POSNA-PODCI-Fragebogens innerhalb der Studienunterlagen der UX023-CL201-Studie. Die Ausführung laut Studienprotokoll und -bericht stellen die korrekte Endpunkterhebung dar [26, 27]. Der POSNA-PODCI-Fragebogen wurde von einer Betreuungsperson ausgefüllt, die die Bewertung, wenn möglich, innerhalb der gesamten Studie durchführen sollte. Die auszufüllenden Versionen variierten je nach Baseline-Alter der Kinder. Die Betreuungsperson füllte die POSNA-PODCI-Kinderversion bei Kindern <math>\leq 10</math> Jahren [28] und bei Kindern <math>&gt; 10</math> Jahren die Version für Heranwachsende [29] aus. Keine dieser Versionen wurde von dem Kind selbst ausgefüllt.</p> <p>Kyowa Kirin möchte darauf hinweisen, dass es keine Skala für Therapieerwartungen gibt. Der POSNA-PODCI-Fragebogen besteht aus fünf Skalen (körperliche Funktion der obere Extremitäten, Transfer und grundlegende Mobilität, Sport und körperliche Funktion, Schmerz und Wohlbefinden, Glück und Zufriedenheit) und einer Globalen Skala (berechnet aus dem Mittelwert der Items der folgenden vier Skalen: körperliche Funktion der oberen Extremitäten, Transfer und grundlegende Mobilität, Sport und körperliche Funktion und Schmerz und Wohlbefinden). Die Fragen 77-85 beziehen sich auf die Erwartungen als Ergebnis der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																								
<p><b>Behandlung [30, 31].</b></p> <p><b>What expectations do you have for your child's treatment?</b></p> <p>As a result of my child's treatment, I expect my child: (Choose one response per line.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 - Definitely yes</th> <th>2 - Probably yes</th> <th>3 - Not sure</th> <th>4 - Probably not</th> <th>5 - Definitely not</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>77. To have pain relief.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>78. To look better.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>79. To feel better about himself/herself.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>80. To sleep more comfortably.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>81. To be able to do activities at home.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>82. To be able to do more at school.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>84. To be able to do more sports.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>85. To be free from pain or disability as an adult.</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 1: Appendix 2 Adolescent Questionare [30]</b></p> <p>What expectations do you have for your child's treatment? As a result of my child's treatment, I expect my child: (Circle one response on each line.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Definitely yes</th> <th>Probably yes</th> <th>Not sure</th> <th>Probably not</th> <th>Definitely not</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>77. To have pain relief.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>78. To look better.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>79. To feel better about himself/herself.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>80. To sleep more comfortably.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>81. To be able to do activities at home.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>82. To be able to do more at school.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>84. To be able to do more sports.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>85. To be free from pain or disability as an adult.</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 2: Appendix 3 Pediatric Questionare [31]</b></p>		1 - Definitely yes	2 - Probably yes	3 - Not sure	4 - Probably not	5 - Definitely not	77. To have pain relief.	<input type="radio"/>	78. To look better.	<input type="radio"/>	79. To feel better about himself/herself.	<input type="radio"/>	80. To sleep more comfortably.	<input type="radio"/>	81. To be able to do activities at home.	<input type="radio"/>	82. To be able to do more at school.	<input type="radio"/>	83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).	<input type="radio"/>	84. To be able to do more sports.	<input type="radio"/>	85. To be free from pain or disability as an adult.	<input type="radio"/>		Definitely yes	Probably yes	Not sure	Probably not	Definitely not	77. To have pain relief.	1	2	3	4	5	78. To look better.	1	2	3	4	5	79. To feel better about himself/herself.	1	2	3	4	5	80. To sleep more comfortably.	1	2	3	4	5	81. To be able to do activities at home.	1	2	3	4	5	82. To be able to do more at school.	1	2	3	4	5	83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).	1	2	3	4	5	84. To be able to do more sports.	1	2	3	4	5	85. To be free from pain or disability as an adult.	1	2	3	4	5																																					
	1 - Definitely yes	2 - Probably yes	3 - Not sure	4 - Probably not	5 - Definitely not																																																																																																																				
77. To have pain relief.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
78. To look better.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
79. To feel better about himself/herself.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
80. To sleep more comfortably.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
81. To be able to do activities at home.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
82. To be able to do more at school.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
84. To be able to do more sports.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
85. To be free from pain or disability as an adult.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																																																																																				
	Definitely yes	Probably yes	Not sure	Probably not	Definitely not																																																																																																																				
77. To have pain relief.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
78. To look better.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
79. To feel better about himself/herself.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
80. To sleep more comfortably.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
81. To be able to do activities at home.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
82. To be able to do more at school.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
83. To be able to do more play or recreational activities (biking, walking, doing things with friends).	1	2	3	4	5																																																																																																																				
84. To be able to do more sports.	1	2	3	4	5																																																																																																																				
85. To be free from pain or disability as an adult.	1	2	3	4	5																																																																																																																				

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Punkte werden <u>nicht</u> als Teil der Berechnung für eine der Skalen verwendet. Fragen bezüglich der Therapie-Erwartungen wurden in der Studie UX023-CL201 nicht gestellt, da sie für diese Studie als ungeeignet erachtet wurden [28, 29, 32]. Angesichts der Tatsache, dass die Burosumab-Gabe nie in der Verantwortung der Kinder lag, gab es keine Kriterien, mit denen die Behandlungsresponse verglichen werden konnte. Darüber hinaus könnte die subjektive Natur der Fragen zu einer Verzerrung der Antworten auf den anderen patientenrelevanten Endpunkten sowie zu Verzerrungen der körperlichen Messergebnisse geführt haben.</p> <p>Für Erkrankungen eines seltenen Leidens liegen aus verschiedenen Gründen meist keine spezifisch validierten Fragebögen, die in den klinischen Studien verwendet werden können, vor.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Asfotase alfa wurden die Endpunkte Schmerz und funktionelle Behinderung ebenfalls durch den POSNA-PODCI-Fragebogen erhoben. Der G-BA führt in der „Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz“ des Endpunktes POSNA-PODCI aus, dass es sich bei diesem Fragebogen um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, der zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa herangezogen wird [21].</p> <p>Sowohl im Verfahren zu Burosumab als auch zu Asfotase alfa referenziert der G-BA die Validierungsstudie (Daltroy et al.) mit 470 Kindern im Alter von 2 -18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen [21, 33, 34]. Die Einschätzung der Validierungsstudie des G-BAs variiert in den beiden Verfahren. Die Änderungssensitivität dieser Studie wird in der</p>	<p><i>Funktion und Schmerzen mittels POSNA PODCI</i></p> <p>Der POSNA PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen und wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung von Burosumab als unzureichend eingestuft, weshalb nach Einschätzung des G-BA die durch das Messinstrument erfasste Änderungen nicht annehmbar valide erfasst werde. Ebenfalls sei die Bestimmung der Änderungssensitivität mittels t-Wert nicht ausreichend. Kyowa Kirin ist die unterschiedliche Bewertung des POSNA-PODCI Endpunktes in den Verfahren zu Asfotase alfa und Burosumab unklar. Beide Verfahren verwendeten dieselbe Validierungsstudie [34] in der die Änderungssensitivität des Fragebogens, welche der G-BA im Verfahren zu Burosumab kritisiert, identisch getestet und ausgewertet wurde. Die relevante Auswertung des POSNA-PODCI-Fragebogens im Dossier von Burosumab erfolgte u.a. adjustiert mit Hilfe des <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modells und berücksichtigt somit den Zeitverlauf [35].</p> <p>Da auf Seiten von Kyowa Kirin Unklarheiten in Bezug auf die Aussage des G-BA zum POSNA-PODCI-Fragebogen bestehen wurde eine Rückfrage am 25. Juli 2018 an den G-BA adressiert. Leider konnte der G-BA vor Ablauf des Stellungnahmeverfahrens keine Einzelfragen zum Nutzenbewertungsverfahren beantworten, weshalb er die Empfehlung gab, die Unklarheiten im Rahmen dieser Stellungnahme noch einmal zu adressieren [36].</p> <p>Um in dem Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V eine einheitliche Bewertungspraxis sicherzustellen, müssen einheitliche Bewertungsstandards Anwendung finden, soweit eine Abweichung nicht geboten ist, um eine Beurteilung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sicherzustellen (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 4 AM-NutzenV). Wir können jedoch nicht feststellen, dass sich seit dem Beschluss des G-BA vom 17. März 2016 zu Asfotase alfa der allgemein anerkannte Stand der</p>	<p>Muskelerkrankungen entwickelt. Die Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.</p> <p>Der POSNA PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Auf der „globalen Funktionskala“ zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: 6,02 [0,72; 11,33]; p=0,026). Diese statistisch signifikante Veränderung wurde auch in zwei der vier eingehenden Funktionskalen „Funktion der oberen Extremitäten“ (LS Mean [95%-KI]: 1,9 [0,10; 3,68]; p=0,038) und „Sport/körperliche Funktion“ (LS Mean [95%-KI]: 7,7 [2,58; 12,91]; p=0,003) festgestellt. Dahingegen wurde sowohl für die Funktionskalen „Transfer und Mobilität“, „Schmerz und Wohlbefinden“ als auch für die Skala „Glück und Zufriedenheit“ kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Woche 64 erzielt.</p> <p>Allerdings ist die Veränderung des Scores des POSNA-PODCI aus den folgenden Gründen weder aussagekräftig noch bewertbar: Die Änderungssensitivität des Instruments wird als unzureichend angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert Untersuchungen zur Änderungssensitivität, die auf Daten der zulassungsbegründeten Studie UX023-CL201 beruhen. Dies wird aufgrund der mangelnden externen Validität als kritisch angesehen. Zudem werden mit dem RSS und SF-10 Ankerinstrumente eingesetzt, deren Geeignetheit in diesem Fall als unzureichend eingeschätzt wurde. Darüber hinaus wurden in der untersuchten Population Deckeneffekte im POSNA-PODCI sichtbar, was darauf hindeutet, dass die Beeinträchtigungen in Funktion und Schmerz in der vorliegenden Studienpopulation nicht adäquat bzw. ausreichend differenziert abgebildet werden können. Somit ist unklar, ob das Instrument POSNA-PODCI tatsächliche Veränderungen über die Zeit valide erfasst bzw. ob</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse oder die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 4 und Satz 5 AM-NutzenV) im Hinblick auf die Einschätzung der Operationalisierung des Endpunktes durch POSNA-PODCI geändert hätte. Wir meinen daher, dass der Endpunkt Schmerzen und funktionelle Behinderungen in sachgerechter Art und Weise operationalisiert wurde und daher zu berücksichtigen ist.</p> <p>- <b>Operationalisierung des spezifischen Lebensqualitätsfragebogens für Kinder SF-10:</b></p> <p>In der Niederschrift der G-BA Beratung vom 8. November 2017 empfiehlt der G-BA die Verwendung sowohl eines altersadäquaten krankheitsspezifischen als auch eines generischen Fragebogen zur Lebensqualität (bevorzugt SF-36), sofern für die jeweilige Altersgruppe angemessen und verfügbar [37]. Der SF-36 ist ein validierter und anerkannter generischer Lebensqualitätsfragebogen für erwachsene Patienten. Burosumab ist zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase zugelassen. Der vom G-BA vorgeschlagenen SF-36 ist für eine pädiatrische Population weder geeignet noch validiert. Der <i>Short Form 10</i> (SF-10) Lebensqualitätsfragebogen leitet sich vom SF-36 ab und wurde speziell für Kinder entwickelt. In der Pädiatrie ist der SF-10 ein standardisierter und validierter Gesundheitsfragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen kranker und gesunder Kinder im Alter von 5 – 18 Jahren [38-42]. Aus verschiedenen Zulassungsverfahren geht hervor, dass die europäische Zulassungsbehörde aus den Ergebnissen des SF-10 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis herleitet [43, 44]. Die Items des SF-10 wurden aus dem <i>Child Health</i></p>	<p>gemessene Veränderungen auch tatsächliche Veränderungen darstellen. Es fehlen weiterhin Angaben zu einer klinischen Relevanzschwelle.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Questionnaire</i> (CHQ) adaptiert und wurden im 4-wöchigen Abstand von einem Elternteil abgefragt [45, 46]. Der Entwicklungsprozess und die Validität des finalen SF-10 werden vom G-BA als intransparent und unzureichend beschrieben, so dass tatsächlich relevante Aspekte für Patienten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erfasst werden können. Ebenfalls kritisiert der G-BA die objektive Beurteilung durch die Eltern.</p> <p>Kyowa Kirin möchte nochmals darauf hinweisen, dass es sich bei der XLH um eine seltene Erkrankung handelt. Die verfügbare Evidenz zur Beantwortung medizinischer Aspekte ist limitiert. Ebenfalls liegen aufgrund der Seltenheit keine speziell auf die XLH validierten Messinstrumente vor. Weiterhin schränkt die pädiatrische Patientenpopulation die Auswahl geeigneter Messinstrumente und Fragebögen stark ein. Fragebögen, die den Gesundheitszustand von Kindern messen, sind in den meisten Fällen nicht validiert. Die Endpunkterhebung bei dieser Altersgruppe erweist sich als schwierig und ist aufgrund des fehlenden Verständnisses der Kinder durch eine objektive Bewertung durch ein Elternteil/Betreuungsperson möglich.</p> <p>Die Lebensqualität von Kindern mit XLH ist durch die stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erheblichen Funktionsstörungen, und die einhergehenden starken Schmerzen deutlich vermindert. Erstmals wurde die Lebensqualität von XLH-Patienten in der UX023-CL201- als auch in der aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 erhoben. Durch die Burosumab-Behandlung konnte eine Verbesserung der Lebensqualität von XLH-Patienten beobachtet werden. Dies ist begründet durch eine Reduktion der Schmerzen, eine deutliche Verbesserung der Mobilität und eine Einnahme, die es ermöglicht einen normalen Tagesablauf zu erhalten. Der</p>	<p>Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde sowohl in der einarmigen Studie UX023-CL201 als auch in der vergleichenden RCT UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wechsel einer alle 3-4-stündigen Phosphateinnahme auf eine subkutane Injektion im zweiwöchigen Abstand im häuslichen Umfeld wird von den betroffenen Kindern und den betreuenden Personen als eine enorme Verbesserung der Lebensqualität empfunden.</p> <p>Aus diesem Grund schlägt Kyowa Kirin vor, die Erhebung der Lebensqualität mittels SF-10 und deren Ergebnisse anzuerkennen und in die Nutzenbewertung mit aufzunehmen.</p> <p>- <b>Detailinformationen zur Operationalisierung des Gehfähigkeitstest (6MWT):</b></p> <p>Der 6-Minuten-Gehfähigkeitstest wurde von einem geschulten klinischen Personal durchgeführt. Hierbei wurden die Prinzipien und Anforderungen der <i>American Thoracic Society guidelines</i> (ATS 2002) berücksichtigt [2, 25, 32, 47]. Der Gehfähigkeitstest wurde an pädiatrischen Patienten durchgeführt, die per se durch die Bein- und Gelenkdeformation einen unsicheren Gang aufweisen und häufig stolpern. Um das Sicherheitsrisiko durch einen Sturz während des Tests zu minimieren, wurde darauf geachtet, dass nur Gegenstände verwendet wurde, die für die Durchführung des Tests unabdingbar sind. Ebenfalls sollte sichergestellt werden, dass die Patienten einen „normalen“ Gang mit freier Bewegungsmöglichkeit ausführen können, der nicht durch Gegenstände eingeschränkt wurde. Weitere detaillierte Operationalisierungsbeschreibung zu den Punkten Laufstrecke, Parcours, Messzeit und durchführendes Personal stellt Kyowa Kirin in den spezifischen Aspekten zu dieser Stellungnahme zur Verfügung.</p>	<p><i>Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL201 mittels des 6MWT erhoben. Dabei wurde ein modifiziertes Vorgehen entgegen dem American Thoracic Society-Statement gewählt. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Laufstrecke um 52,7 Meter gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 52,67 (8,82) [35,39; 69,95]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und der Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.</p> <p>In der Studie UX023-CL205 wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben.</p> <p>Innerhalb der Studie UX023-CL301 wurde der 6MWT bei Kindern eingesetzt, die zur Baseline mindestens 5 Jahre alt waren, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der 6MWT-</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Distanz zu Woche 40 zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie festgestellt werden konnte.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Klarstellung des im Dossier dargestellten Anteils der Zielpopulation: XLH-Patienten im Alter von 14 – 18 Jahren</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p><i>„Die vom pU getroffenen Annahme zum Skelettwachstum führt zu einer Unterschätzung der angegebenen Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU gibt zunächst an, dass die Skelettwachstumsphase individuell unterschiedlich ausfällt und keine genaue Altersangabe zum Ende der Skelettwachstumsphase gemacht werden kann, veranschlagt aber für seine Berechnungen zur GKV-Zielpopulation lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten aus der Altersgruppe der 14- bis &lt; 18-Jährigen. Diesen Anteil leitet er aus der Altersverteilung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Härtefallprogramm ab. Die Übertragung der Altersverteilung aus dem Härtefallprogramm auf alle Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Skelettwachstumsphase befinden, ist jedoch nicht zulässig. Auch die Beobachtungsstudie UX023-CL002 lässt diese Schlussfolgerung nicht zu.“ (S. 11)</i></p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass Kyowa Kirin keine Übertragung des erwähnten 20% Anteils auf die Gesamtpopulation der 14 bis unter 18-Jährigen vornimmt. Dieser Anteil ist lediglich erwähnt als der Anteil der Population der über 14-Jährigen im durchgeführten Arzneimittel-Härtefallprogramm.</p> <p>Kyowa Kirin ist durchaus bekannt, dass die Skelettwachstumsphase nicht mit dem 14. Lebensjahr abgeschlossen ist. Dies ist in der Literatur hinreichend dokumentiert [48].</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der eingeschlossenen Patientengruppe der 14- bis unter 18-Jährigen angenommen, dass sich hiervon nur ein geringer Anteil in der</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine von Kyowa Kirin durchgeführte Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten, die nach Abschluss des Analyseprojektes im Oktober 2018 veröffentlicht wird, lässt den Schluss zu, dass die Prävalenz der XLH in Deutschland etwa 1:35.000 über alle Altersgruppen beträgt [49, 50]. Hier kann also weder von einer Unterschätzung noch von einer Überschätzung ausgegangen werden. Für die Population der in der Indikation erfassten Gruppe der über 1 bis unter 18-Jährigen würde sich hieraus eine GKV-Zielpopulation, basierend auf der im Dossier Burosumab, Modul 3, Abschnitt 3.2.3 angegeben GKV-Versichertenanzahl im Jahr 2016 von 1- unter 18 Jahren von maximal 312 Betroffenen ergeben.</p>	<p>Skelettwachstumsphase befindet. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.</p>

Tabelle BOT-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur grobmotorischen Funktion (BOT-2) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Gruppe	Baseline			Woche 40				Woche 64			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]
<b>Grobmotorische Funktion (BOT-2): Subskala „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“</b>											
Gesamt	26	25	11,1 (4,85)	23	14,0 (4,70)	23	2,9 (0,77) [1,30; 4,50] 0,0011 0,60 [0,02; 1,18]	25	14,2 (4,09)	25	3,0 (0,73) [1,49; 4,51] 0,0004 0,68 [0,11; 1,25]
High RSS <sup>b</sup>	17	16	8,8 (3,47)	15	12,2 (4,31)	15	3,5 (0,62) [2,17; 4,83] < 0,0001 0,85 [0,11; 1,59]	16	13,0 (3,98)	16	4,2 (0,56) [3,01; 5,39] <0,0001 1,10 [0,35; 1,85]
Low RSS <sup>c</sup>	9	9	15,2 (4,29)	8	17,3 (3,62)	8	1,8 (1,92) [-2,74; 6,34] 0,3797 -	9	16,2 (3,60)	9	1,0 (1,61) [-2,71; 4,71] 0,5518 -
<b>Grobmotorische Funktion (BOT-2): Subskala „Kraft“</b>											
Gesamt	26	25	14,2 (5,00)	23	15,7 (4,61)	23	1,2 (0,51) [0,14; 2,26] 0,0280 0,31 [-0,26; 0,88]	25	15,1 (5,26)	25	0,9 (0,39) [0,10; 1,70] 0,0299 0,17 [-0,38; 0,73]
Gruppe	Baseline			Woche 40				Woche 64			

	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]
High RSS <sup>b</sup>	17	16	12,4 (5,02)	15	14,1 (4,59)	15	1,5 (0,73) [-0,07; 3,07] 0,0591 -	16	13,2 (5,26)	16	0,8 (0,50) [-0,27; 1,87] 0,1304 -
Low RSS <sup>c</sup>	9	9	17,4 (3,13)	8	18,6 (3,02)	8	0,8 (0,53) [-0,45; 2,05] 0,1749 -	9	18,6 (3,24)	9	1,1 (0,65) [-0,40; 2,60] 0,1290 -
<b>Grobmotorische Funktion (BOT-2): Komponenten-Score „Kraft und Gewandtheit“</b>											
Gesamt	26	25	43,9 (9,39)	23	49,3 (9,99)	23	5,3 (0,85) [3,54; 7,06] <0,0001 0,55 [-0,03; 1,13]	25	48,3 (10,95)	25	4,4 (1,17) [1,99; 6,81] 0,0010 0,42 [-0,14; 0,99]
High RSS <sup>b</sup>	17	16	39,8 (8,49)	15	45,3 (8,97)	15	5,7 (1,07) [3,41; 7,99] 0,0001 0,61 [-0,11; 1,34]	16	45,6 (9,71)	16	5,8 (0,90) [3,88; 7,72] <0,0001 0,62 [-0,09; 1,33]
Low RSS <sup>c</sup>	9	9	51,3 (5,72)	8	56,9 (7,32)	8	4,8 (1,47) [1,32; 8,28] 0,0138 0,82 [-0,19; 1,82]	9	53,2 (11,86)	9	1,9 (2,75) [-4,44; 8,24] 0,5092 -
<b>Gruppe</b>		<b>Baseline</b>			<b>Woche 40</b>				<b>Woche 64</b>		

	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	MWD <sup>a</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]
<b>Grobmotorische Funktion (BOT-2): Komponenten-Score „Kraft und Gewandtheit [Perzentile]</b>											
Gesamt	26	25	33,4 (25,98)	23	48,5 (29,15)	23	14,3 (2,35) [9,43; 19,17] <0,0001 0,54 [-0,04; 1,12]	25	47,6 (27,72)	25	14,2 (2,40) [9,25; 19,15] <0,0001 0,52 [-0,04; 1,08]
High RSS <sup>b</sup>	17	16	21,4 (20,29)	15	36,5 (26,23)	15	14,9 (3,02) [8,42; 21,38] 0,0002 0,63 [-0,09; 1,35]	16	37,5 (26,77)	16	16,1 (3,07) [9,56; 22,64] <0,0001 0,66 [-0,05; 1,37]
Low RSS <sup>c</sup>	9	9	54,8 (21,28)	8	71,0 (20,26)	8	13,3 (3,94) [3,98; 22,62] 0,0118 0,74 [-0,25; 1,73]	9	65,6 (19,86)	9	10,8 (3,78) [2,08; 19,52] 0,0212 0,50 [-0,44; 1,44]
MWD: Mittlere Änderung, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H'g: <i>Hedges'g</i> (Berechnung erfolgt nur, falls $p < 0,05$ ) <sup>a</sup> : Das Konfidenzintervall und die dazugehörigen p-Werte wurden <i>post hoc</i> berechnet [51]. Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline zu Post-Baseline wurden unter Verwendung eines <i>one sample t tests</i> berechnet. <sup>b</sup> : RSS Total Score $\geq 1,5$ <sup>c</sup> : RSS Total Score $< 1,5$											

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.22	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Anmerkung des G-BAs:</b>  <b>Studiendetails zur retrospektiven Langzeitstudie UX023-CL002:</b>  <i>„Durch abweichende Angaben im Studienbericht und im Herstellerdossier ist unklar, ob die Studie bereits beendet ist. Ein vorab geplantes Studienende ist nicht berichtet.</i>  <i>Der Studienbeginn ist auf November 2015 datiert; der Datenschnitt auf August 2016.</i>  <i>Durch das retrospektive Studiendesign bleibt jedoch unklar, ob Patienten eingeschlossen wurden, die sich während dieser Zeit in den Studienzentren in Therapie befanden oder ob in diesem Zeitraum Daten von Patienten gesammelt wurden, die in der Vergangenheit Leistungen in den Studienzentren in Anspruch genommen hatten.“</i></p> <p><b>Ergänzungen von Kyowa Kirin:</b>  <i>Studienstatus</i>            Wie im Dossier bereits erwähnt, ist die Studie UX023-CL002 abgeschlossen. Es werden keine weiteren Patienten rekrutiert. Bei dem eingereichten Studienbericht der UX023-CL002 handelt es</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich um einen Clinical-Study-Interim-Report (CSR-Interim) vom 01. November 2016. Aufgrund der Zulassung von Burosumab in den USA und Europa gibt es keinen weiteren Datenschnitt der Studie UX023-CL002, so dass der CSR-Interim vom 01. November 2016 dem finalen CSR entspricht.</p> <p><i>Patienteneinschluss und deren Behandlung innerhalb des Studienzentrums:</i></p> <p>Die Einschlusskriterien lauten wie folgt [52-54]:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Männliche und weibliche Patienten mit radiologischen Aufnahmen von mindestens zwei Zeitpunkten im Alter von 5 bis 14 Jahren</li><li>2. Diagnose von XLH bestätigt durch eine PHEX-Mutation oder Anwesenheit eines direkten Familienmitglieds mit entsprechender XLH-Diagnose oder basierend auf biochemische Befunde und klinische Symptome</li><li>3. Einverständnis der Sammlung früherer medizinischer Aufzeichnungen von historischen, biochemischen und radiologischen Daten (wenn verfügbar)</li><li>4. Einwilligung alle Aspekte der Studie zu beenden, den Studienplan zu befolgen und sich nach den Vorschriften zu verhalten</li><li>5. Schriftlichen oder mündlichen Zustimmung (wenn möglich)</li></ol>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und schriftlichen Zustimmung eines Bevollmächtigten, nachdem die Studie erklärt und forschungsbezogene Verfahren erklärt wurden</p> <p>Dies ist eine nicht-interventionelle retrospektive Studie zur Auswertung der Krankenakten von Kindern mit XLH. <u>Kein Prüfpräparat (wie z.B. Burosumab) wurde oder wird in diesem Protokoll verabreicht.</u> Obwohl dies eine nicht-interventionelle, retrospektive Studie ist, erhielten die Probanden eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D.</p> <p><i>Auflistung der 4 teilnehmenden Studienzentren:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>6. Michael Whyte, MD (coordinating investigator), Shriners Hospital for Children in St. Louis, Missouri, USA</li><li>7. Pisit Pitukcheewanont, MD, Children's Hospital of Los Angeles in Los Angeles, California, USA</li><li>8. Francis Glorieux, MD, Shriners Hospital in Montreal, Québec, Canada</li><li>9. Agnes Linglart, MD, PhD, Hopital Bicêtre Centre de Recherche Clinique in Paris, France</li></ol>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zeitpunkt der Datensammlung</i></p> <p>Um die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie zu untersuchen, wurde die retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 durchgeführt. Hierfür wurden u.a. Röntgenbilder von pädiatrischen Patienten mit einer bestätigten Diagnose XLH gesammelt. Die Röntgenbilder waren definiert als bilaterale posterior-anterior (PA) Hand/Handgelenk- und anterior-posterior (AP) Knie-Röntgenbildaufnahmen) für die mindestens zwei Zeitpunkte zwischen einem Alter von 5 und 14 Jahren zur Verfügung standen. Die Anzahl der Gesamtzeitpunkte variiert je nach Patient.</p> <p><i>Status der Datensammlung:</i></p> <p>Bei der UX023-CL002-Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle retrospektive Studie, die den Gesundheitszustand von pädiatrischen XLH-Patienten abfragt. In diesem Protokoll wurde kein Prüfpräparat verabreicht. Patienten, die derzeit oder zuvor mit Burosumab behandelt wurden, wurden von UX023-CL002 ausgeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27	<p><b>Anmerkungen des G-BAs:</b></p> <p><b>Detailinformationen zur Operationalisierung des 6MWT:</b></p> <p><i>„Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt offen, ob die Operationalisierung nach den Empfehlungen der ATS-Richtlinie vollumfänglich durchgeführt werden konnte. Details zur Gestaltung des Parcours (Länge, Oberfläche, Lage, ...), der Wahl des klinischen Personals (Messung durch die gleiche Person), Tageszeit der Messung sowie mögliche Unterschiede in der Durchführung in Abhängigkeit des Alters der Patienten erscheinen hier relevant.“</i></p> <p><b>Ergänzungen von Kyowa Kirin [25, 32, 47, 55]:</b></p> <p><i>Messung der Laufstrecke:</i></p> <p>Die Messung der Gehstrecke erfolgte aufgrund eines erhöhten Sicherheitsrisikos nicht mit Hilfe eines Messrads. Da XLH-Patienten starke Rotationsfehlbildungen der unteren Extremität aufweisen und dadurch einen unsicheren Gang haben bzw. häufig stolpern, galt das Schieben eines Messrads entlang der Laufstrecke als potentiell Risiko. Um eine repräsentative Gehbewegung zu erfassen, wurde darauf geachtet, dass eine freie Bewegung der oberen Extremitäten für das „Ausbalancieren“ möglich war und somit eine natürliche Gehbewegung/Gleichgewichtsanpassung</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfasst werden konnte. Um die mögliche Motivation zum Weitergehen durch das Schieben des Rades der Kinder nachzuahmen, wurde ebenfalls ein Anreiz für die Kinder geschaffen, indem die Kinder alternativ an jeder Biegung, ohne anzuhalten, Soft-Ringe in Armbandgröße sammeln und fallen lassen konnten. Die Verwendung der Ringe ermutigte die Kinder, kontinuierlich für sechs Minuten zu gehen und nach Ende des Tests die Anzahl der gesammelten Ringe zu zählen. Dieser Test wurde von den Kindern gut angenommen und gleicht mit der Soft-Ringtechnik die Motivationsverzerrung, die durch den Verzicht auf ein Rad entstanden sein könnte, aus.</p> <p><i>Parcour der Laufstrecke:</i></p> <p>Bei der Auswahl des Parcours der Laufstrecke standen Physiotherapeuten den jeweiligen Studienzentren zu Verfügung. Die Anforderungen an die Laufstrecke waren: ein flacher, harter Boden in einem Flur, der ungefähr 30 m lang und 2,5 m breit war. Um die Länge der Strecke zu standardisieren, wurden im Abstand von 20 m Pylonen aufgestellt. Die Kinder mussten sechs Minuten entlang des Flurs um die Pylonen laufen, wobei eine „Runde“ (Auf- und Abstrecke um die Pylone) 40 m umfasste. Jegliche Anmerkungen, die den Kindern während des Tests gemacht wurde, waren standardisiert und sind im <i>Clinical Evaluator Manual</i> enthalten [25, 56]. Die Studienzentren wurden angewiesen den</p>	<p><i>Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL201 mittels des 6MWT erhoben. Dabei wurde ein modifiziertes Vorgehen entgegen dem American Thoracic Society-Statement gewählt. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Laufstrecke um 52,7 Meter gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 52,67 (8,82) [35,39; 69,95]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und der Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.</p> <p>In der Studie UX023-CL205 wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben.</p> <p>Innerhalb der Studie UX023-CL301 wurde der 6MWT bei Kindern eingesetzt, die zur Baseline mindestens 5 Jahre alt waren, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 40 zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie festgestellt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6MWT nach der den Messungen und vor anderen Endpunkterhebungen (wie z.B. BOT-2 oder Fragebögen) durchzuführen. Im Fall einer anderen Reihenfolge, wurden die Standorte angewiesen, bei zukünftigen Messungen dieselbe Reihenfolge beizubehalten.</p> <p><i>Durchführendes klinisches Personal:</i></p> <p>Das klinische Personal (<i>Clinical Evaluator</i>), welches die Messungen der Endpunkte durchführte, wurde von Ultragenyx vorab geschult, um eine korrekte und standardisierte Durchführung und Verwaltung der Messungen sicherzustellen. Physiotherapeuten von Ultragenyx führten an jedem teilnehmenden Studienzentrum persönlich Schulungen durch. Ausschließlich geschultes Personal durfte in der Studie UX023-CL201 den 6MWT durchführen und verwalten. Jedes Studienzentrum musste die Schulung absolvieren und vor der Durchführung der klinischen Studie das Schulungszertifikat nachweisen [56]. Um die Messvariabilität während der gesamten Studie zu reduzieren, wurde die Anzahl des durchführenden klinischen Personals an jedem Standort auf ein Minimum beschränkt. In der Regel waren dies zwei Personen pro Standort.</p> <p><i>Handbuch zur Durchführung des 6MWT:</i></p> <p>Das klinische Handbuch (<i>Clinical Evaluator Manual</i>) wurde allen</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prüfzentren für das klinische Personal für das klinische Personal zur Verfügung gestellt. Das durchführende klinische Personal wurden angewiesen, die dort darin beschriebenen Standardanweisungen ( <i>standard operating procedures (SOPs)</i> ) für die Durchführung und Verwaltung des 6MWT zu beachten. Kyowa Kirin stellt dem G-BA für weitere Detailinformationen das <i>Clinical Evaluator Manual V1.1</i> vom 20. Juni 2014 zur Verfügung [25, 56]	

## Referenzliste

1. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.2.2018 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "CRYSVITA - Burosumab" gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR) von Crysvita (Dokument vom 14. Dezember 2017). [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004275/WC500245539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf).
3. European Medicinal Agency (EMA) (2018): Conditional marketing authorisation (requirements). [Zugriff: 22.07.201]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000925.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp).
4. European Medicinal Agency (EMA) (2017): Press release: New medicine for rare bone disease - Crysvita, a medicine for the treatment of X-linked hypophosphataemia, recommended for conditional approval. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/12/news\\_detail\\_002874.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002874.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
5. Paul-Ehrlich Institut (14.07.2017): Bestätigte Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms gemäß § 4 Abs. 1 Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). Langen.
6. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): Arzneimittel-Härtefallprogramme / Compassionate Use (Voraussetzungen der Arzneimittel-Härtefallverordnung). [Zugriff: 26.07.2018]. URL: [https://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/compassionate-use-node.html;jsessionid=274B05D0C87DAD940195476ECFDB7072.1\\_cid329#doc3266410bodyText2](https://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/compassionate-use-node.html;jsessionid=274B05D0C87DAD940195476ECFDB7072.1_cid329#doc3266410bodyText2).
7. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. [Zugriff: 01.03.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-008l\\_S1\\_Hereditaere\\_hypophosphataemische\\_Rachitiden\\_2016-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf).
8. Haffner D, Waldegger S (2016): Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Denis F. Geary, Schaefer F: Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.
9. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
10. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocrine connections; 3(1):R13-30.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Methodenpapier Version 5.0. [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
12. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2014/11/WC500177183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf).
13. Kyowa Kirin GmbH (2018): Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm (Stand: 26.02.2018).

14. Haffner D (2017): Störungen des Calciums- und Phosphatstoffwechsels, Erkrankungen der Knochen und Gelenke. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: [http://kinderklinik.med.uni-rostock.de/fileadmin/Kliniken/ukj/Bilder/Stoerungen\\_des\\_Knochenstoffwechsels\\_im\\_Kindes-\\_und\\_Jugendalter.pdf](http://kinderklinik.med.uni-rostock.de/fileadmin/Kliniken/ukj/Bilder/Stoerungen_des_Knochenstoffwechsels_im_Kindes-_und_Jugendalter.pdf).
15. Schnabel D (2013): Genetische Störungen der Knochenmineralisation. In: Burckhardt P: Osteologie des Kindes- und Jugendalters. Schattauer.
16. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Validation of the Rickets Severity Scale (RSS) and Radiographic Global Impression of Change Scale (RGI-C) for the Assessment of Rickets in Children with X-Linked Hypophosphatemia.
17. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RGI-C Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).
18. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RSS Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).
19. Ultragenyx pharmaceutical (2017): EMA responses to the Day 120 (LoQ): 2.2 Qualification and Validation of the RSS and RGI-C Scoring Systems.
20. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. American Society for Bone and Mineral Research; 27(7):1381–8.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Asfotase alfa (Strensiq®) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Asfotase alfa. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Asfotase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf).
22. Bruininks R, Bruininks B (2011): BOT™-2: Bruininks-Osteretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; Gross Motor Record Form. NCS Pearson, Inc.
23. Bruininks R, Bruininks B (2005): BOT™-2: Bruininks-Osteretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; Manual. PsychCorp;
24. Deitz JC, Kartin D, Kopp K (2007): Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Phys Occup Ther Pediatr; 27(4):87-102.
25. Ultragenyx pharmaceutical (2014): Clinical Evaluator User Manual Version 1.1 (20 June 2014), Protocol: UX023-CL201: Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
26. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Study Protocol: UX023-CL201: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
27. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL201: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
28. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriner's Hospitals (2005): For Protocol UX023-CL201 (Ultragenyx Version 1.0 with headers/footers): POSNA-PODCI Pediatric Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for children 2 - 10 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Child Outcomes Instrument.
29. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriner's Hospitals (2005): For Protocol UX023-CL201 (Ultragenyx Version 1.0 with headers/footers): POSNA-

- PODCI Adolescent (parent reported) Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for adolescents 11 - 18 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Adolescent Outcomes Instrument.
30. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriners' Hospitals (2005): POSNA-PODCI Adolescent (to be completed by the parent for adolescents 11 - 18 years old) Outcomes Questionnaire based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Adolescent Outcomes Instrument.
  31. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriners' Hospitals (2005): POSNA-PODCI Pediatric Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for children 2 – 10 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/Child Outcomes Instrument (Appendix 3).
  32. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Patient-Reported Outcome Measures: Clinical Outcome Assessment Dossier: POSNA-PODCI, PROMIS®, FPS-R and 6MWT for Pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (Version: 5.0, Last Updated: 6 July 2017).
  33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 25.07.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Burosumab-D-349.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab-D-349.pdf).
  34. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ (1998): The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop; 18(5):561-71.
  35. Kyowa Kirin GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Burosumab (Crysvita®); X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH); Modul 4A vom 27.03.2018. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2391/2018-03-27\\_Modul4\\_Burosumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2391/2018-03-27_Modul4_Burosumab.pdf).
  36. Kyowa Kirin - G-BA (2018): Emailverlauf der Rückfrage an den G-BA vom 25 Juli 2018.
  37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-MutzeV Beratungsanforderung 2017-B-176.
  38. Ehrstedt C, Rydell AM, Gabert Hallsten M, Stromberg B, Ahlsten G (2018): Cognition, health-related quality of life, and mood in children and young adults diagnosed with a glioneuronal tumor in childhood. Epilepsy Behav; 83:59-66.
  39. Morinville VD, Lowe ME, Elinoff BD, Whitcomb DC (2007): Hereditary pancreatitis amlodipine trial: a pilot study of a calcium-channel blocker in hereditary pancreatitis. Pancreas; 35(4):308-12.
  40. Ramanuj PP, Granerod J, Davies NW, Conti S, Brown DW, Crowcroft NS (2014): Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. PLoS One; 9(7):e103496.
  41. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. (2017): UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. Mol Genet Metab; 120(4):370-7.
  42. QualityMetric Incorporated (2005): For Protocol UX023-CL201: Questionnaire SF-10™ Health Survey for Children 2001,.
  43. European Medicinal Agency (EMA) (2008): CHMP Assessment report for sovrima, International Nonproprietary Name: idebenone, Procedure No. EMEA/H/C/000908 [Zugriff: 25.07.2018]. URL:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000908/WC500070576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000908/WC500070576.pdf).
44. European Medicinal Agency (EMA) (2014): CHMP assessment report Tacleer, International non-proprietary name: Bosentan, Procedure No. EMEA/H/C/000401/II/0066. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000401/WC500184279.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000401/WC500184279.pdf).
  45. Saris-Baglana R, DeRosa M, Raczek A (2006): Development, Validation, and Norming of the SF-10 for Children of Health Survey. *Quality of Life Research*; 15(S1):A-145.
  46. Saris-Baglana R, DeRosa M, Raczek A, Bjorner J, Ware J (2007): The SF-10TM Health Survey for Children: A User's Guide. *Quality Metric Incorporated* 235-74.
  47. Ultragenyx pharmaceutical (2017): For Protocol UX023-CL201: Anthropometry/Growth and 6MWT Questionnaire Version 1.2 (18 October 2017).
  48. Buikstra JA, Ubelaker DH (1994): Standards for Data Collection from Human Skeletal Remains. *Arkansas Archeological Survey Research Series*: Fayetteville, Arkansas.
  49. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (2018): Submission Abstract #85983: REAL WORLD EVIDENCE OF HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIA IN GERMANY – ANALYSIS OF GERMAN SHI CLAIMS DATA FOR PEDIATRIC PATIENTS. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ispor.confex.com/ispor/euro21/research/papers/index.cgi?username=85983&password=145448>.
  50. Mcon-Mannheim (2018): Emailbestätigung zur Einreichung des Abstracts: REAL WORLD EVIDENCE OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH) IN GERMANY: ANALYSIS OF GERMAN STATUTORY HEALTH INSURANCE (SHI) CLAIMS DATA FOR PEDIATRIC PATIENTS (ID15263) zum 17. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung in Berlin.
  51. Kyowa Kirin GmbH (2018): Statistische Nachberechnung der Studie UX023-CL201 Konfidenzintervall, p-Wert und Hedges'g
  52. Ultragenyx pharmaceutical (2015): Clinical study protocol amendment: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
  53. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Clinical Study Interim Report UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH)
  54. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Statistical Analysis Plan: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
  55. American Thoracic Society (2002): American Thoracic Society (ATS) Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test (Appendix 13). *Am J Respir Crit Care Med*; 166:111-7.
  56. Ultragenyx pharmaceutical (2014): For Protocol UX023-CL201: Clinical Evaluator Training Certificate V1.0 16 June 2014.
  57. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC (2000): Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*; 46(3):132-9.
  58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Asfotase alfa. [Zugriff: 08.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Asfotase-alfa\\_D-188\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf).

59. Broderick JE, DeWitt EM, Rothrock N, Crane PK, Forrest CB (2013): Advances in Patient-Reported Outcomes: The NIH PROMIS((R)) Measures. EGEMS (Wash DC); 1(1):1015.
60. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B (2001): The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain; 93(2):173-83.
61. Zvicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. (2011): Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Nephrol; 26(2):223-31.
62. Kyowa Kirin GmbH (2018): Statistische Nachberechnung der Studie UX023-CL301: Standardabweichung, Standardfehler, p-Wert und Hedges'g.
63. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH), CT (NCT02915705). Stand des Eintrags: 06.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02915705>
64. Ultragenyx Pharmaceuticals (2016): UX023-CL301 - X-linked Hypophosphatemia (XLH), EU-CTR (2016-000600-29). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000600-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29)
65. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH), WHO ICTRP (NCT02915705). Stand des Eintrags: 16.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915705>
66. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH), Pharmnet.Bund (2016-000600-29 ). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
67. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, CT (NCT03233126). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03233126>
68. Kyowa Hakko Kirin Co, Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO (NCT03233126). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233126>
69. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2018): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173614). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173614>
70. Ultragenyx pharmaceutical (2018): Clinical Study Report UX023-CL301: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
71. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. (2007): Six-minute walk test in children and adolescents. The Journal of pediatrics; 150(4):395-9, 9 e1-2.

72. Thissen D, Liu Y, Magnus B, Quinn H, Gipson DS, Dampier C, et al. (2016): Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS pediatric measures using the scale-judgment method. *Qual Life Res*; 25(1):13-23.
73. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, et al. (2004): FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun*; 314(2):409-14.
74. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstadt HJ, Meersch M, et al. (2016): FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest*; 126(3):962-74.
75. Evans AM (2008): Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *J Foot Ankle Res*; 1(1):4.
76. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
77. Ultragenyx pharmaceutical (April 2018): United States Prescribing Information (USPI) CRYSVITA (Burosumab). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf).
78. Hagemann O (2016): Laborlexikon. [Zugriff: 24.04.2017]. URL: [http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Parathormon\\_intakt.htm](http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Parathormon_intakt.htm).
79. Sinha P, Poland J, Ziervogel G (2004): Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.spitta.de/fileadmin/tt\\_news/shop/pdf/laborbefunde/DEMOLBV10.pdf](https://www.spitta.de/fileadmin/tt_news/shop/pdf/laborbefunde/DEMOLBV10.pdf).
80. Tiller F-W, Stein B (2012): Labordiagnostische Praxis. Landsberg: ecomed Medizin.

**Ergebnisdarstellung**  
**der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Studie**  
**UX023-CL301**  
**von**  
**Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>)**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Ergebnisdarstellung der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301.....</b>	<b>16</b>
1.1 Methodik .....	16
1.1.1 Informationssynthese und -analyse 16	
1.1.1.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 16	
1.1.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 16	16
1.1.1.3 Sensitivitätsanalysen 22	
1.1.1.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 22	22
1.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	23
1.2.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 23	
1.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 23	
1.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 23	23
1.2.1.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern 24	
1.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 25	25
1.2.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 26	
1.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 26	26
1.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 32	32
1.2.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 33	33
1.2.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT 34	34
1.2.1.3.1.1 Veränderung der Rachitis-Symptomatik mittels des RGI-C- und RSS-Scores – RCT 34	34
1.2.1.3.1.2 Stehhöhe/Liege­länge – RCT 42	42
1.2.1.3.1.3 Gehfähigkeit – RCT 46	46
1.2.1.3.1.4 Schmerzerhebung – RCT 49	49

1.2.1.3.1.5	Veränderung der biochemischen und krankheitsspezifischen Parameter – RCT54	
1.2.1.3.1.6	Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (SF-10) – RCT	60
1.2.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle – RCT63	
1.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT70	
1.2.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	71
1.3	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	76
1.3.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	76
1.3.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	78
<b>Referenzliste.....</b>		<b>1</b>
<b>Anhang: Consort Statement UX023-CL301.....</b>		<b>92</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 1-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 1-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 1-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
Tabelle 1-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 1-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 1-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 1-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 1-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 1-10: Operationalisierung von der Veränderung der Rachitis-Symptomatik	34
Tabelle 1-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Rachitis-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 1-12: Ergebnisse für <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 1-13: Ergebnisse für die Responder des <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 1-14: Ergebnisse für <i>Rickets Severity Score (RSS) Total Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 1-15: Operationalisierung von Stehhöhe/Liege­länge	42
Tabelle 1-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stehhöhe/Liege­länge in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 1-17: Ergebnisse für Stehhöhe/Liege­länge (Z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 1-18: Operationalisierung von Gehfähigkeit	46
Tabelle 1-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehfähigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 1-20: Ergebnisse für Gehfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 1-21: Operationalisierung von Schmerzerhebung	49
Tabelle 1-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzerhebung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49

Tabelle 1-23: Ergebnisse für <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> (PROMIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 1-24: Ergebnisse für <i>Faces Pain Scale - Revised</i> (FPS-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 1-25: Operationalisierung von der Veränderung der biochemischen Parameter	54
Tabelle 1-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der biochemischen Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 1-27: Ergebnisse für Serumphosphat aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 1-28: Ergebnisse für 1,25-Dihydroxyvitamin D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 1-29: Ergebnisse für Alkalische Phosphatase (ALP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 1-30: Ergebnisse für Phosphatresorption (TmP/GFR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 1-31: Operationalisierung von Lebensqualität	60
Tabelle 1-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 1-33: Ergebnisse für die SF-10-Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 1-34: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle	63
Tabelle 1-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 1-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 1-37: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT)	66
Tabelle 1-38: Ergebnisse der dentalen unerwünschten Ereignisse	70
Tabelle 1-39: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden	77
Tabelle 1-40: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab für Patienten mit XLH	79
Tabelle 1-41: Übersicht der unerwünschten Ereignisse ( $\geq 20$ %) in beiden Behandlungsgruppen der UX023-CL301 verglichen mit den Burosumab-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205	83
Tabelle 1-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL301 nach CONSORT	92

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studiendesign der UX023-CL301-Studie	30
Abbildung 2: Flussdiagramm der Studie UX023-CL301	105

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxyvitamin D (aktives Vitamin D)
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz-Test (engl.: <i>six-minute-walk-test</i> )
ALP	Alkalische Phosphatase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i> )
CDC	<i>Center of disease control and prevention</i>
COMP	Committee of Orphan Medicinal Products
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
FGF23	Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i> )
FPS-R	<i>Faces Pain Scale - Revised</i>
GEE	<i>Generalized estimation equation</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H'g	Hedges'g
iPTH	Intakt-Parathormon
ITT	<i>Intention to treat</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KRN23	Synonym für Burosumab
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom
PROMIS	<i>Patient-reported outcomes measurement information system</i>
PT	<i>Preferred Term</i>

RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i> )
RGI-C	<i>Radiographic Global Impression of Change</i>
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
s.c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (engl.: <i>Statistical Analysis Plan</i> )
SF-10	<i>Short form 10</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl.: <i>System Organ Class</i> )
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TmP	Maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Untere Grenze des Normbereichs (engl.: <i>upper limit normal</i> )
WHO	<i>World Health Organization</i>

XLH	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i> )
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

# **1 Ergebnisdarstellung der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301**

## **1.1 Methodik**

### **1.1.1 Informationssynthese und -analyse**

#### **1.1.1.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Bei der Studie UX023-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie.

Die im Dossier vom 15.04.2018 dargestellten zulassungsrelevanten, einarmigen Phase-II-Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) wurden für die bedingte Zulassung (*conditional marketing authorisation*) herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Ergebnisse der randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 vorlagen. Durch die Zulassung und die Markteinführung wurde das Arzneimittel-Härtefallprogramm von Burosumab am 19.02.2018 beendet [5, 6].

Im Folgenden werden die jetzt verfügbaren Daten der Studie UX023-CL301 dargestellt, um die Ergebnisse der Phase-II-Studien zu bestätigen.

#### **1.1.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien UX023-CL301-Studie (XLH-Patienten im Alter von 1 – 12 Jahren)**

##### ***Patientencharakteristika***

Im Rahmen der Studie UX023-CL301 wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter gewählt:

##### ***Demographische Parameter***

- Alter
- Geschlecht (Subgruppen: XLH-Patienten < 5 Jahre und ≥ 5 Jahre)
- Rasse und Ethnie
- Gewicht, BMI und Größe

##### ***Krankheitsspezifische Parameter***

- Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und Dauer
- Radiographische Nachweise einer Rachitis (≥ 2,0 RSS score)
- *PHEX*-Mutation

##### ***Stratifizierungscharakteristika der Studie***

- Baseline RSS total score: ≤ 2,5 (Low RSS) vs. > 2,5 (High RSS)
- Alter: < 5 Jahre und ≥ 5 Jahre
- Region: Japan vs. Rest der Welt

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 bis zu Woche 40 dargestellt, da die 64 Wochen Daten dieser Studie noch nicht vorliegen. Für die frühe Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurden Endpunkte bezüglich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden betrachtet und dargestellt:

- Morbidität
  - Veränderung der Rachitis-Symptomatik (RGI-C, RSS)
  - Stehhöhe [Z-Score]
  - Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehdistanz-Test [in m, Prozentsatz]
  - Schmerzerhebung:
    - *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue domain scores*
    - *Faces Pain Scale Revised (FPS-R)*
  - Veränderung der biochemischen Parameter: Phosphat, Vitamin D, Alkalische Phosphatase und Phosphatresorption
- Lebensqualität
  - *Short Form (SF)-10 Health Survey*
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate
  - Unerwünschte Ereignisse (UEs)
  - Schwerwiegende UEs (SUEs)
  - UEs, die zum Studienabbruch führten
  - Todesfälle

## **Mortalität**

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch für die XLH kein relevanter Endpunkt ist, da es sich um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels handelt. Burosumab ist ein Wirkstoff, der keinen direkten Einfluss auf die Mortalität hat. In der Studie UX023-CL301 wird die Mortalität durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.

## **Morbidität**

### *Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C)*

Die Verbesserung der Rachitis wurde anhand von Röntgenbildauswertungen unter Anwendung des *Rickets Severity Scores* (RSS) und des *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C)-Scores analysiert. Zur Bewertung des Schweregrads der Rachitis wurde

eine modifizierte Version der Skala nach Thacher verwendet [57]. Der RSS ist eine radiographische Bewertungsmethode, die entwickelt wurde, um die Schwere einer ernährungsbedingten Rachitis in den Handgelenken und Knien basierend auf dem Grad der metaphysären Unschärfe, Konkavität und dem Anteil der betroffenen Wachstumsfuge zu beurteilen. Der RSS wurde mit einer vordefinierten Methodik bewertet (Biomedical Systems, Independent Review Manual). Jedes Röntgenbild wurde einzeln bewertet, ohne dass zum Vergleich auf ein anderes Screening-Bild zurückgegriffen werden musste. Somit war es möglich den prüfenden Radiologen für die Röntgensequenz und den Behandlungsstatus zu verblinden.

Die Ratingskala RGI-C ist ein anerkannter Bewertungsmaßstab, welcher sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung skelettaler Manifestationen bewertet. Die RGI-C-Skala wurde von pädiatrischen Radiologen mit Fachkenntnissen in der Skelettdysplasie entwickelt, die sich mit der Untersuchung von Handgelenks- und Knieaufnahmen von Kindern mit XLH befassten [16]. Dieser wurde ergänzend zum RSS erhoben, um Veränderungen des Schweregrads der Rachitis und Deformationen im Zeitverlauf zu bewerten. Die RGI-C-Skala bewertet dieselben radiographischen Merkmale der Rachitis wie auch die RSS-Skala. Der Unterschied liegt darin, dass die RGI-C-Methodik einem Auswerter ermöglicht, alle auf einer Röntgenbildaufnahme sichtbaren Anomalien aus einer umfassenden Liste auszuwählen, statt wie bei der RSS-Methodik auf ein hierarchisches Punktesystem beschränkt zu sein. Im Gegensatz zum RSS, bei dem ein Schweregrad anhand einzelner Handgelenk- und Knie-Röntgenbilderaufnahmen von einem einzigen Zeitpunkt zugewiesen wird, ermöglicht die RGI-C-Methodik die Beurteilung der Veränderung des radiologischen Erscheinungsbilds durch einen direkten Vergleich von einem früheren Bild und einem Bild zu einem späteren Zeitpunkt. Der Auswerter wird aufgefordert, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Reihe von XLH-bezogene Anomalien zu bewerten. Zu diesen XLH-bezogenen Anomalien zählen:

- Metaphysäre Aufhellung
- Metaphysäre/epiphysäre Trennung
- Metaphysäres Unschärfe
- Metaphysäre konkave Becherung

Sobald das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Anomalien aufgezeichnet worden ist, wird der Beurteiler gebeten, die Anomalien mit Hilfe der 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala zu bewerten.

- **+3:** sehr deutliche Verbesserung/(nahezu) vollständige Heilung der Rachitissymptomatik
- **+2:** erhebliche Verbesserung/wesentliche Heilung der Rachitissymptomatik
- **+1:** minimale Verbesserung der Rachitissymptomatik
- **0:** keine Veränderung
- **-1:** minimale Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- **-2:** mittelstarke Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- **-3:** starke Verschlechterung der Rachitissymptomatik

Die RSS-Scores für XLH-Patienten sind in der Regel niedriger als diejenigen, die bei ernährungsbedingter Rachitis beobachtet wurden. Dies beruht auf den Unterschieden der

radiologischen Bilder zwischen den beiden Krankheiten, durch die die Scoring-Methodik beeinflusst wird. Bei XLH-Röntgenbildaufnahmen werden nur bestimmte Abschnitte (z.B. Konkavität an den Metaphysen der Ulna) bewertet, die somit zu niedrigeren Scoring-Ergebnissen führen. Unterschiede in den radiologischen Bildern zwischen XLH-bezogener und ernährungsbedingter Rachitis (z.B. Verbreiterung der Epiphysen) senken die Punktzahl am Knie. Der übliche Bereich von RSS-Gesamtscores in XLH liegt somit zwischen 0 und 6,5 und spiegelt nur den epiphysären und distalen metaphysären Anteil der Skelettanomalien wider, die bei betroffenen Kindern sehr häufig auftreten.

### *Stehhöhe*

Die XLH ist eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts, die durch Kleinwuchs und Beindefformationen gekennzeichnet ist. Ein verzögertes Wachstum und Gedeihstörungen sind charakteristisch für XLH-Patienten. Folglich sind diese Patienten sowohl bei den alltäglichen Aktivitäten als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist das Erlangen eines altersbezogenen normalen Wachstums [7]. In der Vergangenheit wurde bereits durch den G-BA anthropometrische Parameter, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt [58]. Aus den bereits oben genannten Gründen ist die Verbesserung des Wachstums ein patientenrelevanter Endpunkt. Die beobachteten Werte des Wachstums zur Baseline und zu ausgewählten Studienvisiten wurden in cm und in den alters- und geschlechtsangepassten Z-Scores und Perzentilen gemessen.

### *6-Minuten-Gehdistanz-Test*

Gangstörungen sind häufig ein klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH. Zurückzuführen ist diese Störung auf eine Reihe von Folgeerscheinungen der XLH, wie die Knochendeformation, die Knochen- und Gelenkschmerzen sowie die eingeschränkte Muskelfunktion aufgrund der Hypophosphatämie. Die Knochendeformation in den unteren Extremitäten und die Achsenfehlstellung, die mit der XLH assoziiert sind, können als „watschelndes“ und anormales Gangbild beobachtet werden. Die Muskel- und Skelettauswirkungen der Hypophosphatämie können verminderte Kraft, Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen und erhöhte Steifigkeit bewirken, die die Gehfähigkeit und andere grobmotorische Funktionen beeinflussen.

Der 6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) untersucht eine Gehstrecke, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann. Dieser ist ein einfach durchzuführender, günstiger und reproduzierbarer Test, der als Messinstrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit anerkannt ist. Der 6MWT erweist sich unter differenzierte Betrachtung folgender Messwerte als patientenrelevanter Endpunkt: Der absolute Wert zur Baseline, der absolute Wert zum Zeitpunkt eines zuvor festgelegten Zeitpunkts nach Beginn der Therapie und der Veränderung des 6MWT von Baseline zu diesem vorher festgelegten Zeitpunkt. Die Patienten werden angewiesen, eine vorab definierte Strecke sechs Minuten zu gehen. Die Gesamtstrecke nach sechs Minuten wird in Metern aufgezeichnet. Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalwerte wird dabei anhand von veröffentlichten normativen Daten basierend auf Alter, Geschlecht und Größe berechnet [32].

### *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Paediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue Domain Score*

Schmerzen und funktionelle Behinderungen sind für die an XLH erkrankten Patienten laut Fachexperten am meisten belastend. Die funktionellen Einschränkungen und chronischen Schmerzen sind Folge einer XLH-Erkrankung. Sowohl die Behinderung als auch die starken Knochen- und Gliederschmerzen sind eine bedeutende Belastung für betroffene Patienten. Schmerzen und daraus resultierende Behinderungen haben enorme Auswirkungen auf die Aktivität des täglichen Lebens und führen somit zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und oft zu Erschöpfung der XLH-Patienten. Daher ist die Reduktion von Schmerzen und eingeschränkter Mobilität ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser Endpunkt wurde in der Studie UX023-CL301 anhand der *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) pädiatrischen Schmerzskala gemessen [32].

Die pädiatrische PROMIS-Schmerzskala wurde vom nationalen Gesundheitsinstitut NIH entwickelt und verwendet spezifische Domänen zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten [59]. Die Domänen wurden so gewählt, dass Gesundheitsmerkmale wie Schmerz und körperliche Funktion nicht für eine bestimmte Krankheit spezifisch sind. Der PROMIS enthält eine Reihe von Fragen zu den Domänen Schmerz, Körperfunktionsmobilität und Fatigue. Der Fragebogen eignet sich bei Kinder ab 5 Jahren. Für Kinder von 5 bis einschließlich 7 Jahren wurde eine Version des Fragebogens verwendet, bei dem die Eltern/Erziehungsberechtigten die Fragen beantworten mussten. Kinder ab 8 Jahren erhielten eine Version, die eigenständig von den Kindern ausgefüllt werden konnte.

### *Face Pain Scale – Revised (FPS-R)*

Die überarbeitete Gesichtsschmerzskala (FPS-R) ist ein selbstberichtendes Maß, das speziell für Kinder entwickelt wurde [60]. Dieser wurde für die Verwendung bei Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren validiert. Dabei wird Schmerzempfinden auf einer Skala von 0 bis 10 graphisch dargestellt, wobei Gesichter mit Werten von 0, 2, 4, 6, 8 und 10 verwendet werden (0 = Kein Schmerz; 10 = stärkster Schmerz). Die Schmerzintensität der Patienten wurde von Kindern ab 5 Jahren selbst berichtet [32].

### *Biochemische Laborparameter (Serumphosphat-Level, 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level, Alkalische Phosphatase und Phosphatresorption [TmP/GFR])*

Eine Beeinträchtigung des Wachstums ist eines der vorherrschenden Merkmale von Kindern mit XLH. Es wurde gezeigt, dass das Wachstum der Beine und des Rumpfes bei XLH entkoppelt ist und mit dem Phosphatstoffwechsel zusammenhängt [61]. Durch die *PHEX*-Mutation wird die Aktivität einer Endopeptidase verringert, die normalerweise einen phosphaturischen Faktor (FGF23) inaktiviert [15]. Der dadurch erhöhte FGF23-Spiegel hemmt den für die Phosphatresorption wichtigen Natrium-Phosphat-Kotransporter (NaPi-2). Somit haben XLH-Patienten stark verminderte Serumphosphatwerte. Zusätzlich blockiert FGF23 die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], womit im Fall einer Hypophosphatämie die reaktiv gesteigerte Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D ausbleibt. Weiterhin wurde, um den Phosphatstoffwechsel zu

beurteilen, das Transportmaximum der renalen Phosphatresorption (TmP/GFR) anhand der gemessenen Phosphatkonzentration aus dem Sammelurin und der berechneten Kreatininclearance untersucht. Die TmP beschreibt die maximale Phosphatkonzentration im Glomerulumfiltrat, unterhalb derer das gesamte filtrierte Phosphat tubulär resorbiert wird. Um die Knochengesundheit und die Regulation der Mineralhomöostase zu bewerten, wurden in den Studien biochemische Parameter wie der Serumphosphat-Level, die 1,25-Dihydroxavitamin-D-Level sowie die Phosphatresorption gemessen. Alkalische Phosphatase ist ein Indikator zur Bestimmung des Knochenaufbaus. Hohe extrazelluläre Konzentrationen von ALP weisen auf eine gestörte Knochenhomöostase und Knochenmineralisierung hin. Sie sind Ausdruck einer pathologisch gesteigerten Osteoblastenaktivität, weshalb in der Folge bei Kindern Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen Osteomalazie ausgelöst wird. Eine Dysregulation von ALP wurde mit der XLH in Verbindung gebracht [8, 9, 15].

### **Lebensqualität**

Der Gesundheitsfragebogen SF-10 ist ein von der Pflegekraft ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen kranker und gesunder Kinder im Alter von 5 – 18 Jahren. Dieser Fragebogen leitet sich vom SF-36 ab und wurde speziell für Kinder entwickelt [45]. Die Items wurden aus dem *Child Health Questionnaire* (CHQ) adaptiert und verwenden im Abstand von 4 Wochen erhoben.

Hierbei werden zwei Komponenten generiert:

- Physische Gesamtpunktzahl (PHS-10)
- Psychosoziale Gesamtpunktzahl (PSS-10)

Die PHS-10 Komponente beinhaltet vier Skalen, welche die körperliche Funktion, die soziale Funktion aufgrund körperlicher Gesundheit, die generelle Gesundheit und die körperlichen Schmerzen abfragt. Die PSS-10 besteht ebenfalls aus vier Skalen. Dabei werden das soziale, emotionale Verhalten, das Selbstwertgefühl, die mentale Gesundheit und das allgemeine Verhalten abgefragt. Zusätzlich gibt es zwei weitere Skalen, die an die Eltern des betroffenen Kindes gerichtet sind. Hierbei wird die eigens zu gestaltende Zeit sowie die elterliche Belastung bewertet.

Die Skalenwerte wurden so zentriert, dass eine Punktzahl von 50 der durchschnittlichen Punktzahl in einer umfassenden Stichprobe von 2006 entspricht. Skalenwerte sind auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 in der kombinierten US-Allgemeinbevölkerung standardisiert. Die Bewertung des SF-10 erfolgt nach der in Saris-Baglana et al. beschriebenen Methode. Höhere globale Punktzahlen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden [46].

### **Erläuterungen zu statistischen post-hoc Auswertungen**

Sofern im Studienbericht Ergebnisse zu folgenden Punkten fehlten, wurden diese der Vollständigkeit halber post-hoc berechnet [62]:

- Standardfehler

- Standardabweichung
- (t-verteilte) 95%-Konfidenzintervalle mit entsprechenden p-Werten
- Nicht-adjustierte Mittelwertdifferenzen
- Standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges'g (inklusive Korrekturfaktor) mit 95%-Konfidenzintervall.

Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95%-KI von Hedges'g verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu beurteilen.

### 1.1.1.3 Sensitivitätsanalysen

In der Studie UX023-CI301 wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) zur Auswertung herangezogen. Dieses ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Studienmedikation erhalten haben (Aktive Kontrolle: N=32; Burosumab: N=29). Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der geplanten Studienmedikation erhalten haben, ist die FAS in diesem Fall eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

Lediglich die Endpunkte, bei denen ein Mindestalter erforderlich war, bilden eine Ausnahme. Der 6MWT, der PROMIS-, der FPS-R- und der SF-10-Fragebogen konnten nur bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren erhoben werden. Für diese Endpunkte wurde das FAS zur Auswertung herangezogen. Dieses ist definiert als alle FAS-Patienten, die zur Baseline ein Alter von mindestens 5 Jahren aufwiesen (Aktive Kontrolle: N=20; Burosumab: N=15).

### 1.1.1.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Studie UX023-CL301 wurden Subgruppenanalysen bezüglich Alter bei Randomisierung, Geschlecht und Region für die Endpunkte Rachitis-Schwere, Wachstum, pharmakodynamische Parameter und bei der alkalischen Phosphatase durchgeführt. Dabei wird die Subgruppenanalyse zu Region nur deskriptiv dargestellt.

Für den PROMIS-, FPS-R-Fragebogen und dem 6-Minuten Gehdistanztest wurden Subgruppenanalysen nach Rachitis-Schwere zu Baseline durchgeführt.

- Hoher Rachitis-Schweregrad (High RSS): *Baseline RSS total score > 2,5*
- Geringer Rachitis-Schweregrad (Low RSS): *Baseline RSS total score ≤ 2,5*

## 1.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

### 1.2.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 1.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 1.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 1-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
UX023-CL301	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	64 Wochen <sup>b</sup>	<u>Intervention:</u> Burosumab; <u>Aktive Kontrolle:</u> orales Phosphat und aktives Vitamin D
KRN23-003	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	88 Wochen	Burosumab

<sup>a</sup> Die primäre Wirksamkeits- und Sicherheits-Analyse nach 40 Wochen ist bereits abgeschlossen. Die sich für die Zusatzanalyse daran anschließenden aktiv kontrollierten weiteren 24 Wochen sind noch laufend. Die ersten Ergebnisse werden voraussichtlich Oktober 2018 verfügbar sein.

<sup>b</sup> Die Angabe bezieht sich auf die offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Phase, welche aus insgesamt 64 Wochen besteht. Die sich daran anschließende offene Extensionsphase wird bis Woche 96 erweitert.

<sup>c</sup> Es liegen zum Zeitpunkt der Einreichung der Stellungnahme (06. August 2018) noch keine Interanalysen, Publikationen oder Studienberichte der KRN23-003-Studie vor, deren Ergebnisse hier berichtet werden können.

Die Aktualisierung der Angaben des Dossiers vom 15.04.2018 erfolgte letztmalig am 01.08.2018.

Tabelle 1-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

### 1.2.1.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 1-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
UX023-CL301 NCT02915705	Clinicaltrials.gov NCT02915705 [63]  EU Clinical Trials Registry [64]  WHO ICTRP 2016-000600-29 [65] Pharmnet.bund [66]	ja	nein	laufend <sup>b</sup>
KRN23-003	Clinicaltrials.gov NCT03233126 [67] WHO ICTRP [68, 69]	ja	nein	laufend <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

<sup>b</sup> Die primäre Wirksamkeits- und Sicherheits-Analyse nach 40 Wochen ist bereits abgeschlossen. Die sich für die Zusatzanalyse daran anschließenden aktiv kontrollierten weiteren 24 Wochen sind noch laufend. Die ersten Ergebnisse werden voraussichtlich Oktober 2018 verfügbar sein.

<sup>c</sup> Die einarmige Phase-III-Studie startete im Juli 2017. Das geplante Studienende ist Juli 2019. Es keine Interanalysen, Publikationen oder Studienberichte vor, deren Ergebnisse berichtet werden können.

### 1.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 1-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
UX023-CL301	ja	ja	nein	ja <sup>d</sup> [70]	ja [63-66]	nein
<sup>a</sup> Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> Der vorliegende Clinical Study Report ist eine Draft-Version, der in Kürze finalisiert wird.						

Es wurde bei der Suche eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Burosumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Bei dieser Studie, der UX023-CL301, handelt es sich um eine offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Zulassungsstudie mit XLH Patienten im Alter von 1 – 12 Jahren. Die aktive Kontrolle beinhaltete die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D.

## 1.2.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### 1.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 1-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Intervention (Zahl der randomisiert en Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobacht ung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
UX023- CL301	Randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie	XLH-Patienten im Alter von 1 – 12 Jahren	Burosumab s.c. alle 2 Wochen Initialdosis	64 Wochen gefolgt von einer freiwilligen Extensionspha se	Australien, Kanada, Dänemark, Italien, Japan, Korea, Spanien, Schweden, United Kingdom, United States, Deutschland und Irland  <u>Studienbeginn:</u> September 2016  <u>Ende der primären Analyse:</u> Februar 2018  <u>Voraussichtliches Studienende:</u> Juni 2019	<b>Primärer Endpunkt:</b> Evaluation der Wirksamkeit von Burosumab auf die Rachitis-Schwere bei Kinder mit XLH anhand des RGI-C Total Scores  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Parameter (Serumphosphat-Level, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ALP, TmP/GFR</li> <li>• 6MWT</li> <li>• Stehhöhe</li> <li>• Schmerzerhebung: PROMIS Schmerz, Mobilität und Fatigue und FPS-R</li> </ul> <b>Explorative Endpunkte:</b> Kinderspezifische Gesundheitsfragebogen <i>Short Form 10</i> (SF-10)

Tabelle 1-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktive Kontrolle (orales Phos./Vit. D)	Burosumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
UX023- CL301	<p><b>Behandlungsphase (Woche 0 – 64):</b> Mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat und aktiven Vitamin D. Aufgrund der Variabilität der Dosen und Einnahmezeiten erfolgt eine Patientenindividuelle Gabe nach Ermessen des Arztes. Zu Verfügung gestellte Leitlinien: <b>EU-Leitlinie</b> Orales Phosphat 45 – 70 mg/KG/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen und Alfacalcidol 1 – 2 µ/Tag 1 x täglich <b>US-Leitlinie</b> Orales Phosphat 20 – 40 mg/KG/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen und Calcitriol 20 – 30 ng/KG/Tag in 2–3 geteilten täglichen Dosen [10, 20] Die Behandlung mit Alfacalcidol oder Calcitriol erfolgt basierend auf klinischen Parametern</p>	<p><b>Behandlungsphase (Woche 0 – 64):</b> Initialdosis Burosumab von 0,8 mg/kg KG alle 2 Wochen s.c. Die Dosis kann auf 1,2 mg/kg KG basierend auf den Nüchtern-Serumphosphatwert erhöht werden.</p>	<p>Alle Studienteilnehmer erhielten vor der Studienteilnahme eine konventionelle Therapie. Hierbei handelte es sich zu 31% um Natriumphosphat, 20% um Kaliumphosphat, 20% um elementares Phosphat und 15% um Natriumkaliumphosphat. Das aktive Vitamin D wurde in Form von Calcitriol zu 82% und in Form von Alfacalcidol zu 21% verwendet. Studienteilnehmer, die der Burosumabgruppe zugeteilt wurden, durften kein orales Phosphat und aktives Vitamin D während der Behandlungsphase einnehmen. Verboten wurden folgende Medikamente für beide Behandlungsarme: Aluminiumhydroxy-Antazida, systemisches Kortison, Acetazolamid, Thiazide, Wachstumshormone, PTH Suppressoren, mAb Therapien</p>
<p>KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ng: Nanogramm; EU: Europäische Union; US: United States</p>			

**Tabelle 1-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studie	UX023-CL301	
	Aktive Kontrolle 32	Burosumab 29
<b>Allgemeine Charakteristika</b>		
Alter, MW (SD)	6,34 (3,244)	5,83 (3,426)
Weibliches Geschlecht, n (%)	18 (56,3)	16 (55,2)
Männliches Geschlecht, n (%)	14 (43,8)	13 (44,8)
Rasse Asiaten, n (%)	6 (18,8)	2 (6,9)
Rasse Weiße, n (%)	25 (78,1)	25 (86,2)
Rasse Andere, n (%)	1 (3,1)	2 (6,9)
Ethnizität hispanisch/lateinamerikanisch; n (%)	3 (9,4)	3 (10,3)
Ethnizität nicht-hispanisch/lateinamerikanisch; n (%)	29 (90,6)	26 (89,7)
<b>Allgemeine Baseline-Charakteristika</b>		
Gewicht [kg] MW (SD)	21,55 (8,910)	19,59 (8,984)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] MW (SD)	18,22 (2,157)	18,00 (2,450) <sup>b</sup>
Größe [Z-Score] MW (SD)	-2,05 (0,868)	-2,32 (1,167) <sup>b</sup>
<b>Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika</b>		
RSS Total Score, MW (SD)	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)
Serumphosphat [mg/ml], MW (SD)	2,30 (0,257)	2,42 (0,244)
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml], MW (SD)	40,18 (14,886)	46,00 (20,060)
Alkalische Phosphatase [U/L], MW (SD)	523,4 (154,42)	510,8 (124,90)
Konventionelle Therapie <sup>a</sup> (SOC) erhalten, n (%)	32 (100)	29 (100)
Alter bei Initiierung der SOC [Jahre], MW (SD)	2,07 (2,032)	2,61 (2,555)
Dauer der konventionellen Therapie [Jahre], MW (SD)	4,31 (3,031)	3,32 (3,118)
<b>Stratifizierungscharakteristika (zu Randomisierung)</b>		
Alter in Jahren; n (%)		
< 5 Jahre	12 (37,5)	14 (48,3)
≥ 5 Jahre	20 (62,5)	15 (51,7)

Studie	UX023-CL301	
	Aktive Kontrolle	Burosumab
Gruppe N (FAS)	32	29
RSS Total Score; n (%)		
≤ 2,5	12 (37,5)	10 (34,5)
> 2,5	20 (62,5)	19 (65,5)
Region; n (%)		
Japan	3 (9,4)	2 (6,9)
ROW	29 (90,6)	27 (93,1)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Patienten der FAS; ROW: Rest der Welt		
<sup>a</sup> Die konventionelle Therapie besteht aus einer oralen Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D		
<sup>b</sup> Die Baseline-Werte im Burosumab-Arm beziehen sich auf N=28		

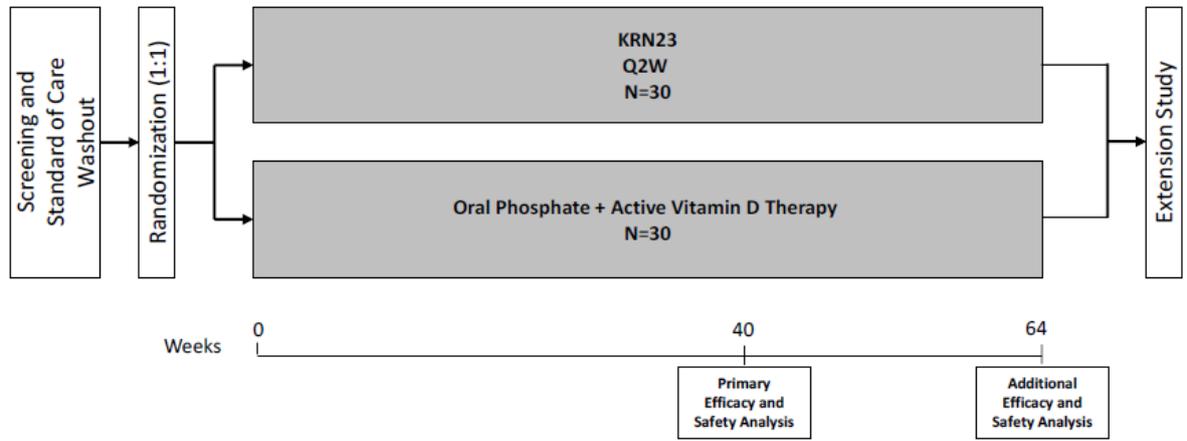
### Studiendesign der Studie UX023-CL301

Bei der Phase-3-Zulassungsstudie UX023-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Studie an der insgesamt 16 Studienzentren in weltweit 7 Ländern (4 in USA, 3 in Kanada, 3 in Japan, 2 in Großbritannien, 1 in Australien, 1 in Korea und 1 in Schweden) teilgenommen haben. Es wurden 61 Patienten mit XLH im Alter von 1 – 12 Jahren eingeschlossen.

Die Studie besteht aus einer Screeningphase, Wash-out-Phase, Behandlungsphase und einer freiwilligen Extensionsphase.

Vor der Screeningphase und der Randomisierung in die jeweilige Behandlungsgruppe unterzogen sich alle Studienteilnehmer einer Wash-out-Phase, in der die Kinder die Behandlung mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für 7 Tage abbrachen.

**Figure 2.1: UX023-CL301 Study Schema**



**Abbildung 1: Studiendesign der UX023-CL301-Studie**

Für Patienten, die zu der Burosumab-Behandlung randomisiert wurden, blieb eine Phosphat und Vitamin-D-Substitution ausgeschlossen. Diese erhielten eine Burosumab-Anfangsdosis von 0,8 mg/kg KG zweiwöchig subkutan. Die Dosis konnte basierend auf dem Nüchtern-Serumphosphatwert auf 1,2 mg/kg KG erhöht werden.

Patienten, die der aktiven Kontrollarm zugeteilt wurden, erhielten eine Patienten-individuelle Gabe von oralem Phosphat und aktiven Vitamin D nach Ermessen des Arztes. Die EU- und US-Leitlinie für die Phosphat- und Vitamin-D-Substitution wurde den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt.

Die erweiterte Behandlungsphase (Woche 66-140) galt nur für Patienten in Europa, den USA, Kanada und Australien. Das Ziel der Extensionsphase bestand darin, die Behandlung mit Burosumab fortzusetzen und weiterhin langfristige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu sammeln. Alle Studienteilnehmer konnten nach der 64-wöchigen Behandlungsphase für weitere 96 Wochen mit Burosumab behandelt werden.

## Patientencharakteristika der Studienpopulation

### Diagnose

In der Zulassungsstudie wurden Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 12 Jahren mit XLH eingeschlossen. Einschlusskriterium war ein RSS Total Score von mindestens 2, während eine gesicherte *PHEX*-Mutation nicht notwendig war. Hier reichte ein Nachweis eines direkten Familienmitglieds mit einer X-gebundenen Vererbung. Hierbei wurden 90,2 % Patienten mit einer gesicherten *PHEX*-Mutation, 4,9 % mit einer möglichen pathogenen *PHEX*-Variante, 3,3 % mit einer ungesicherten Variante und 3,1 % mit einer negativen *PHEX*-Mutation identifiziert. In den beiden Behandlungsgruppen war die

Krankheitsgeschichte der Patienten sehr ähnlich (Tabelle 1-7). Typische biochemische Parameter wie Serumphosphat, Kreatinin und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mussten über-/ oder unterhalb der altersspezifischen Normgrenze sein.

### **Baseline-Charakteristika**

Die Patienten wurden nach einem Alter unter und über 5 Jahren stratifiziert, wobei 12 % der aktiven Kontrolle und 14 % der Burosumab-Behandlungsgruppe jünger als 5 Jahre waren. Der Grenzwert der Rachitis-Schwere, ausgedrückt durch den RSS total score, war im Vergleich zur Phase-II-Zulassungsstudie UX023-CL201 mit 2,5 höher angesetzt (UX023-CL201: Baseline RSS total score Grenzwert 1,5). Der Anteil der schweren Rachitis-Symptomatik war in beiden Gruppen höher als eine leichte Symptomatik (Aktive Kontrolle: 62,5%; Burosumab-Behandlungsgruppe: 65,5 %). Der mittlere RSS-Total-Score-Wert lag bei 3,19 bzw. 3,17. Alle Patienten erhielten oder haben eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D erhalten, die im Schnitt im Alter von 2 Jahren initiiert und für ungefähr 3 – 4 Jahre durchgeführt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientencharakteristika, der Behandlungsgruppen sehr vergleichbar waren. Dieser wurde zusätzlich zu der Randomisierung durch eine Stratifizierung nach Alter und Rachitis-Schwere sichergestellt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und die XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Daher wird die Studie UX023-CL301 auf den deutschen Versorgungskontext als übertragbar eingeschätzt.

### 1.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 1-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
UX023-CL301	ja	nein <sup>a</sup>	nein	nein	ja <sup>b</sup>	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der Studie UX023-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Studie.  
<sup>b</sup> Die behandelnden Personen wie Ärzte und Pfleger waren nicht verblindet. Die Auswerter der bildgebenden Verfahren zur Ermittlung des RSS-Total-Scores und RGI-C-Scores waren verblindet.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Die Randomisierung der Patienten wurde 1:1 mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* durchgeführt. Die Randomisierung wurde nach Rachitis-Schwere, Alter und Region stratifiziert. Patienten und medizinisches Personal waren nicht verblindet. Ausschließlich die Auswerter der Röntgenaufnahmen, die den RSS Total Score und RGI-C Score ermittelten, waren verblindet. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbst ausgefüllt, biochemische Parameter wurden objektiv erhoben und die Auswertung der Röntgenbilder wurde verblindet durchgeführt. Daher weisen die in der Studie UX023-CL301 berichteten Endpunkte ein geringes Verzerrungspotential auf.

Es werden die Ergebnisse des *Full-Analysis-Subsets (FAS)* dargestellt. Ausnahme stellen die Endpunkte 6MWT und die PROMIS-Fragebögen dar. Hier wurden nur Patienten der FAS-Population herangezogen, die 5 Jahre oder älter waren, da diese Endpunkterhebung altersabhängig war. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugewiesene Medikation (aktive Kontrolle und Burosumab) erhalten haben und mindestens eine Bewertung Post-Baseline hatte. Da alle randomisierten Patienten eine zugewiesene Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des *Intention-To-Treat (ITT)*-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie UX023-CL301 somit insgesamt als niedrig eingestuft.

### 1.2.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301, auf der zusätzlich zu den Phase-II-Studienergebnissen der UX023-CL201 und UX023-CL205 der medizinische Nutzen und Zusatznutzen beruht.

Tabelle 1-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Endpunkt	UX023-CL301 <sup>a</sup>
Mortalität	Mortalität	- <sup>b</sup>
Morbidität	<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</i>	X
	<i>Rickets Severity Total Score (RSS)</i>	X
	Stehhöhe/Liegelänge [Z-Score; Prozentsatz]	X
	6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) [m]	X
	<i>Faces Pain Scale – Revised (FPS-R)</i>	X
	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility und Fatigue Domain Score</i>	X
	Serumphosphat [mg/dl]	X
	1,25-Dihydroxyvitamin D [pg/ml]	X
	Alkalische Phosphatase (ALP) [U/l]	X
	Phosphatresorption (TmP/GFR) [mg/ml]	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>Short Form 10 (SF-10)</i>	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Todesfälle	X
<p>X: Endpunkt wurde erhoben. – Endpunkt wurde nicht erhoben.  <sup>a</sup> Es werden nur die Ergebnisse der ersten 40 Wochen berichtet. Die Daten der 64. Woche sind noch nicht abgeschlossen.  <sup>b</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p>		

### 1.2.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

#### 1.2.1.3.1.1 Veränderung der Rachitis-Symptomatik mittels des RGI-C- und RSS-Scores – RCT

Tabelle 1-10: Operationalisierung von der Veränderung der Rachitis-Symptomatik

Studie	Operationalisierung
<b>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</b>	
UX023-CL301	<p>Röntgenbildaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Radiologen wurden darauf trainiert, RGI-C-Bewertungen durchzuführen, um einen Konsens über die Terminologie zu erzielen, die zur Beschreibung von XLH-bezogenen radiologischen Anomalien und zur Etablierung einer Interrater-Reliabilität verwendet wurde. Die Bewertungen wurden unabhängig unter Verwendung eines EDC-Systems durchgeführt, wobei die Bewerter keine Gelegenheit hatten, Bilder zu diskutieren oder Bewertungen zu vergleichen. Bewertungen konnten von den Radiologen nach der Einreichung nicht abgerufen oder geändert werden. Röntgenbildpaare wurden in zufälliger Reihenfolge zur Überprüfung vorgelegt.</p>
<b>Rickets Severity Score</b>	
UX023-CL301	<p>Röntgenbildaufnahmen des Skeletts, die gemäß den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden individuell von Thomas Thacher bewertet, der als einziger zentraler unabhängiger Auswerter für die Burosumab-Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301) zuständig war. Für die Röntgenbildaufnahmen während der UX023-CL301-Studie wurde Thacher verblindet über den Studienbesuch, bei dem die Röntgenbildaufnahme erfolgte, Dosis, Einhaltung des Studienprotokolls und Dauer der Behandlung. Für die Röntgenbildaufnahmen von UX023-CL301-Patienten <u>vor der Aufnahme in die Studie</u> erfolgte die Verblindung Thachers für den Behandlungsstatus mit SOC-Therapie, SOC-Behandlungsdauer und Einhaltung der SOC-Therapie. Jede von Thacher durchgeführte Bewertung wird zum Zeitpunkt des Ratings in ein EDC-System eingegeben und elektronisch an eine zentrale Bildgebungsanlage übermittelt. Die Ergebnisse können nach der Einreichung von Thacher nicht aus dem System abgerufen werden.</p> <p>Der RSS ist eine radiographische Bewertungsmethode, die entwickelt wurde, um den Schweregrad der rachitischen Symptomatik an den Handgelenken und an den Knien basierend auf den metaphysären Aufhellungen, Unschärfen und metaphysären konkaven Becherungen und den Anteil der betroffenen Wachstumsplatten zu bewerten.</p> <p>Die Baseline-RSS-Gesamtpunktzahl wird als Summe der RSS Knie Punktzahl beim Screeningbesuch und der RSS Handgelenk Punktzahl beim Baselinebesuch berechnet. Die Röntgenbildaufnahmen des Knies wurde bereits beim Screeningbesuch durchgeführt, um die Teilnahmeberechtigung zu bestätigen.</p>

Tabelle 1-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Rachitis-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Für den Endpunkt „Veränderung der Rachitis-Symptomatik“ in der Studie UX023-CL301 wird ein geringes Verzerrungspotential angenommen. Der Endpunkt RGI-C wurde von drei verblindeten pädiatrischen Radiologen ausgewertet, während bei dem Endpunkt RSS ausschließlich eine Person verblindet die Auswertung aller Röntgenbilder durchgeführt hat.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der Rachitis-Symptomatik“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 1-12: Ergebnisse für *Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score		Behandlungsdifferenz
	Änderung von Baseline zu Woche 40 n MWD (SE)	Änderung von Baseline zu Woche 40 n LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	32 0,79 (0,125)	32 0,77 (0,605, 0,107)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]  1,14 [0,83; 1,45] < 0,0001 H'g = 1,90 [1,28; 2,51]
Burosumab (N=29)	29 1,92 (0,080)	29 1,92 (0,592, 0,110)	
<b>Baseline RSS Total Score &gt; 2,5 (High RSS)</b>			
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 0,82 (0,172)	20 0,81 (0,613, 0,137)	1,13 [0,74; 1,53] < 0,0001 H'g = 1,83 [1,07; 2,59]
Burosumab (N=19)	19 1,96 (0,092)	19 1,95 (0,606, 0,139)	
<b>Baseline RSS Total Score ≤ 2,5 (Low RSS)</b>			
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 0,75 (0,179)	12 0,75 (0,624, 0,180)	1,08 [0,52; 1,65] 0,0013 H'g = 1,67 [0,67; 2,67]
Burosumab (N=10)	10 1,82 (0,159)	10 1,83 (0,617, 0,195)	
<b>Kinder &lt; 5 Jahren</b>			
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 0,67 (0,246)	12 0,69 (0,651, 0,188)	1,15 [0,62; 1,68] 0,0003 H'g = 1,71 [0,79; 2,63]
Burosumab (N=14)	14 1,86 (0,134)	14 1,84 (0,651, 0,174)	

Intervention	Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score		Behandlungsdifferenz
	Änderung von Baseline zu Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
(N)	n	n	LsMean <sup>a</sup>
	MWD (SE)	LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	[95% KI]
			p-Wert
			falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
<b>Kinder ≥ 5 Jahren</b>			
Aktive	20	20	
Kontrolle <sup>b</sup>	0,87	0,87	1,10
(N=20)	(0,138)	(0,505, 0,113)	[0,75; 1,45]
			< 0,0001
Burosumab	15	15	H'g = 2,12 [1,27; 2,98]
(N=15)	1,98	1,97	
	(0,095)	(0,507, 0,131)	
<small>MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62])</small>			
<small><sup>a</sup> Berechnung mit ANCOVA-Modell (ANCOVA): RGI-C als abhängige Variable und Behandlung, Baseline-Alter-Stratifizierung als Faktor und Baseline-RSS als Kovariate.</small>			
<small><sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D</small>			

Die Burosumab-Behandlung führte im Vergleich zur aktiven Kontrolle (orales Phosphat und aktives Vitamin D) zu einer deutlich stärkeren Heilung der Rachitis-Symptomatik. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Analyse des Endpunkts RGI-C Global Score betrug die adjustierte mittlere Änderung nach 40 Wochen in der Burosumab-Gruppe 1,92 (+2: erhebliche Verbesserung der Rachitis-Symptomatik) und 0,77 in der aktiven Kontrollgruppe, was eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante Behandlungsdifferenz von 1,14 ergibt (p < 0,0001; ANCOVA-Modell).

Erstmalig konnte die Studie UX023-CL301 mit der aktiven Kontrolle (orales Phosphat und aktives Vitamin D) die Heilung der Rachitis-Symptomatik prospektiv zeigen und die Ergebnisse der retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 bestätigen. Die mittlere Änderung der aktiven Kontrolle lag zu Woche 40 bei 0,77, d.h. weniger als eine Punktzahl (+1: minimale Heilung). Dies zeigt eine Überlegenheit in der Wirksamkeit von Burosumab für die Heilung der Rachitis-Symptomatik im Vergleich zu einer gering wirksamen Behandlung mit Phosphat.

Unterschiede in dem RGI-C Global Score zwischen den Behandlungsgruppen wurden in Untergruppen der Baseline-RSS-Gesamtscore (≤ 2,5 vs. > 2,5), Alter (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre) und Geschlecht (weiblich vs. männlich) analysiert. Die Wirksamkeit war in den Untergruppen und in der Studienpopulation (FAS) ähnlich. Alle Behandlungsdifferenzen der oben genannten Untergruppen waren sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant.

**Tabelle 1-13: Ergebnisse für die Responder des Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Population (N)	Patienten n (%)	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patienten mit einem Mittelwert des RGI-C global score <math>\geq +2.0</math> zu Woche 40</b>		
Aktive Kontrolle <sup>a</sup> (32)	2 (6,3%)	39,139 [7,238; 211,656]
Burosumab (29)	21 (72,4%)	< 0,0001
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; %: Prozent von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: <i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko); ARR: <i>Absolute Risk Reduction</i> (Absolute Risikoreduktion) RGI-C 7-Punkte-Ordinalskala: +3 Komplette Heilung; +2 Erhebliche Heilung; +1 Minimale Heilung; 0: Unverändert; -1: Minimale Verschlechterung; -2: Moderate Verschlechterung; -3: Starke Verschlechterung <sup>a</sup> Aktive Kontrolle (orales Phosphat und aktives Vitamin D) <sup>b</sup> Der p-Wert wurde mittels ??? aus dem logistischen Modell bestimmt.		

Eine erhebliche Verbesserung der „Heilung“ der Rachitis-Symptomatik ( $\geq +2$ ), wie durch den Endpunkt RGI-C Global Score gezeigt, bedeutet in diesem Zusammenhang eine Verbesserung der radiologischen Anomalien und impliziert nicht, dass eine vollständige Heilung der XLH beobachtet wurde.

Eine erhebliche „Heilung“ der Rachitis-Symptomatik wurden zu Woche 40 bei 72,4 % in der Burosumab-Gruppe und bei 6,3 % in der aktiven Kontrollgruppe beobachtet (Odds Ratio [95% KI]: 39,139 [7,238; 211,656],  $p < 0,0001$ ; logistisches Regression-Modell).

**Tabelle 1-14: Ergebnisse für Rickets Severity Score (RSS) Total Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Intervention (N)	Rickets Severity Score (RSS) Total Score			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	32 3,19 (1,141)	32 2,47 (1,092)	32 -0,72 (1,031, 0,182) -0,71 (0,781, 0,138)	-1,34 [-1,74; -0,94] < 0,0001 H'g = -1,69 [-2,29; -1,10]
Burosumab (N=29)	28 3,16 (0,991)	28 1,13 (0,715)	28 -2,04 (0,757, 0,143) -2,04 (0,767, 0,145)	
<b>Baseline RSS Total Score &gt; 2,5 (High RSS)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 3,78 (1,057)	20 2,65 (1,204)	20 -1,13 (0,972, 0,217) -1,12 (0,814, 0,182)	-1,30 [-1,83; -0,76] < 0,0001 H'g = -1,56 [-2,30; -0,82]
Burosumab (N=19)	18 3,61 (0,963)	18 1,22 (0,844)	18 -2,39 (0,676, 0,159) -2,41 (0,806, 0,190)	
<b>Baseline RSS Total Score ≤ 2,5 (Low RSS)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 2,21 (0,257)	12 2,17 (0,835)	12 -0,04 (0,753, 0,217) -0,01 (0,662, 0,191)	-1,38 [-1,97; -0,78] 0,0002 H'g = -2,02 [-3,08; -0,95]
Burosumab (N=10)	10 2,35 (0,242)	10 0,95 (0,369)	10 -1,40 (0,394, 0,125) -1,39 (0,655, 0,207)	

Intervention	Rickets Severity Score (RSS) Total Score			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
(N)	n	n	n	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
	MD (SD)	MD (SD)	MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	
<b>Kinder &lt; 5 Jahren</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 3,50 (1,477)	12 2,54 (1,339)	12 -0,96 (1,233, 0,356) -0,91 (0,828, 0,239)	-1,10 [-1,77; -0,42] 0,0039 H'g = -1,28 [-2,14; -0,42]
Burosumab (N=14)	14 3,29 (1,139)	14 1,32 (0,868)	14 -1,96 (0,692, 0,185) -2,01 (0,831, 0,222)	
<b>Kinder ≥ 5 Jahren</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 3,00 (0,874)	20 2,43 (0,950)	20 -0,58 (0,893, 0,200) -0,58 (0,720, 0,161)	-1,51 [-2,02; -1,00] < 0,0001 H'g = -2,05 [-2,91; -1,19]
Burosumab (N=15)	14 3,04 (0,843)	14 0,93 (0,475)	14 -2,11 (0,836, 0,223) -2,09 (0,718, 0,192)	
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert wurden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62]) <sup>a</sup> Berechnung mit ANCOVA-Modell (ANCOVA): Behandlung, Baseline-Alter-Stratifizierung als Faktor und Baseline-RSS als Kovariate. <sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D				

Die Abnahme des Schweregrads der Rachitis-Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen wird durch die Veränderung des RSS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 40 veranschaulicht. In der Burosumab-Gruppe ist im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe eine deutliche RSS Verbesserung zu erkennen. Bei Baseline lagen die Werte beider Behandlungsgruppen bei 3,16 und 3,19. Nach 40 Wochen reduzierte sich der RSS der Burosumab-Gruppe um 2,04 auf 1,13 und um 0,72 auf 2,47 in der aktiven Kontrollgruppe.

Unterschiede im RSS-Gesamtscore zwischen den Behandlungsgruppen wurden in Untergruppen der Baseline-RSS-Gesamtsore ( $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  Jahre vs.  $\geq 5$  Jahre) und Geschlecht (weiblich vs. männlich) analysiert. Die Wirksamkeit war in den Untergruppen und in der Studienpopulation (FAS) ähnlich. Alle Behandlungsdifferenzen der oben genannten Untergruppen waren sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant.

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.2 Stehhöhe/Liege­länge – RCT

Tabelle 1-15: Operationalisierung von Stehhöhe/Liege­länge

Studie	Operationalisierung
UX023-CL301	<p>Das Wachstum wurde durch Änderungen der Stehhöhe vor und nach der Behandlung bestimmt. Bei Patienten unter 2 Jahre oder bei Personen, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, für die Messung zu stehen, wurde die Liege­länge ermittelt.</p> <p>Beim ersten Screening-Besuch wurde die Stehhöhe/Liege­länge gemessen, um die Eignung der Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Um das Wachstum während der Behandlung unter Burosumab zu beurteilen, wurde die Stehhöhe/Liege­länge von einem Physiotherapeuten in der Wochen 40 gemessen.</p> <p>Das Wachstum wurde unter Verwendung von alters- und geschlechtsangepassten Z-Scores bewertet.</p>

Tabelle 1-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stehhöhe/Liege­länge in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Stehhöhe/Liege­länge“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 1-17: Ergebnisse für Stehhöhe/Liege­länge (Z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Stehhöhe/Liege­länge (Z-Score)			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	32 -2,05 (0,868)	32 -1,97 (0873)	32 0,08 (0,318, 0,056) 0,08 (0,305, 0,054)	0,07 [-0,08; -0,21] 0,3507
Burosumab (N=29)	28 -2,32 (1,167)	29 -2,12 (1,222)	28 0,16 (0,268, 0,051) 0,15 (0,265, 0,050)	
<b>Baseline RSS Total Score &gt; 2,5 (High RSS)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 -1,96 (0,986)	20 -1,89 (1,017)	20 0,07 (0,383, 0,086) 0,08 (0,371, 0,083)	0,07 [-0,14; 0,28] 0,5177
Burosumab (N=19)	18 -2,35 (1,351)	19 -2,12 (1,396)	18 0,16 (0,289, 0,068) 0,15 (0,280, 0,066)	
<b>Baseline RSS Total Score ≤ 2,5 (Low RSS)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 -2,18 (0,638)	12 -2,10 (0,573)	12 0,09 (0,178, 0,051) 0,08 (0,156, 0,045)	0,08 [-0,09; 0,26] 0,3809
Burosumab (N=10)	10 -2,26 (0,793)	10 -2,11 (0,867)	10 0,15 (0,241, 0,076) 0,16 (0,237, 0,075)	

Intervention (N)	Stehhöhe/Liege­länge (Z-Score)			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
<b>Kinder &lt; 5 Jahren</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=12)	12 -2,27 (1,011)	12 -2,21 (1,094)	12 0,07 (0,486, 0,140) 0,06 (0,430, 0,124)	0,08 [-0,23; 0,40] 0,6234
Burosumab (N=14)	13 -2,27 (1,149)	14 -2,03 (1,268)	13 0,15 (0,367, 0,102) 0,14 (0,346, 0,096)	
<b>Kinder ≥ 5 Jahren</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 -1,91 (0,764)	20 -1,82 (0,701)	20 0,09 (0,168, 0,037) 0,10 (0,143, 0,032)	0,04 [-0,05; 0,14] 0,4152
Burosumab (N=15)	15 -2,36 (1,221)	15 -2,20 (1,216)	15 0,16 (0,153, 0,039) 0,14 (0,151, 0,039)	
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62]) <sup>a</sup> Berechnung mit <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell: Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite und Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-Alter, Stehhöhe/Liege­länge [Z-Score] als Kovariate <sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D				

Die mittlere Stehhöhe/Liege­länge gemessen anhand des Z-Scores erhöhte sich in der Burosumab-Gruppe auf -2,12 zu Woche 40 und verbesserte sich somit um 0,16. In der aktiven Kontrollgruppe erhöhte sich die mittlere Stehhöhe/Liege­länge um 0,08 auf -1,97. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen bei Veränderung des Z-Scores von 0,07 war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,3507$ , GEE-Modell).

Unterschiede des Z-Scores zwischen den Behandlungsgruppen wurden in Untergruppen der Baseline-RSS-Gesamtscore ( $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  Jahre vs.  $\geq 5$  Jahre) und Geschlecht

(weiblich vs. männlich) analysiert. Das Wachstum war in den Untergruppen und in der Studienpopulation (FAS) ähnlich. Alle Behandlungsdifferenzen der oben genannten Untergruppen waren statistisch nicht signifikant.

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.3 Gehfähigkeit – RCT

Tabelle 1-18: Operationalisierung von Gehfähigkeit

Studie	Operationalisierung
UX023-CL301	<p>Der 6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) wurde von einem geschulten Kliniker in Übereinstimmung mit allgemeinen Prinzipien durchgeführt, die in den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) festgelegt sind. Die Patienten wurden angewiesen, einen festgelegten Weg sechs Minuten zu gehen. Die zurückgelegte Strecke nach sechs Minuten wurde in Metern aufgezeichnet [32].</p> <p>Die Messung der Gehstrecke erfolgte aufgrund eines erhöhten Sicherheitsrisikos nicht mit Hilfe eines Messrads. Da XLH-Patienten starke Rotationsfehlbildungen der unteren Extremität aufweisen und dadurch einen unsicheren Gang haben bzw. häufig stolpern, galt das Schieben eines Messrads entlang der Laufstrecke als potentielles Risiko. Um eine repräsentative Gehbewegung zu erfassen, wurde darauf geachtet, dass eine freie Bewegung der oberen Extremitäten für das „Ausbalancieren“ möglich war und somit eine natürliche Gehbewegung/Gleichgewichtsanpassung erfasst werden konnte. Um die mögliche Motivation zum Weitergehen durch das Schieben des Rades der Kinder nachzuahmen, wurde ebenfalls ein Anreiz für die Kinder geschaffen, indem die Kinder alternativ an jeder Biegung, ohne anzuhalten, Soft-Ringe in Armbandgröße sammeln und fallen lassen konnten. Die Verwendung der Ringe ermutigte die Kinder, kontinuierlich für sechs Minuten zu gehen und nach Ende des Tests die Anzahl der gesammelten Ringe zu zählen. Dieser Test wurde von den Kindern gut angenommen und gleicht mit der Soft-Ringtechnik die Motivationsverzerrung, die durch den Verzicht auf ein Rad entstanden sein könnte, aus.</p>

Tabelle 1-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehfähigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gehfähigkeit“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 1-20: Ergebnisse für Gehfähigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	6 Minuten Gehdistanz (6MWT) Kinder ≥ 5 Jahren			Behandlungsdifferenz  LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
	Baseline  n MD (SD)	Woche 40  n MD (SD)	Änderung von Baseline zu Woche 40  n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	
<b>Gehdistanz in Meter</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 450,50 (106,432)	20 457,40 (95,571)	20 6,90 (57,095, 12,767) 10,56 (63,088, 14,107)	41,52 [-0,60; 83,64] 0,0534
Burosumab (N=15)	15 365,93 (118,083)	15 434,73 (79,342)	15 68,80 (96,162, 24,829) 52,08 (62,769, 16,207)	
<b>Vorhergesagter Prozentsatz der Gehdistanz</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 76,20 (14,838)	20 75,28 (14,198)	20 -0,92 (9,303, 2,080) 0,52 (10,554, 2,360)	5,63 [-1,19; 12,44] 0,1058
Burosumab (N=15)	15 62,13 (18,629)	15 71,85 (11,931)	15 9,72 (16,656, 4,301) 6,15 (10,260, 2,649)	
<p>MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind;            RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i>            (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62])</p> <p><sup>a</sup> Berechnung mit <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell: 6MWT-Änderung zu Baseline als abhängige Variable            und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppen bei Visite, Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren            und Baseline-6MWT als Kovariate.</p> <p><sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D</p>				

Gangstörungen sind ein häufiges klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH. Diese treten durch die Kombination aus Knochendeformationen, Knochen- und Gelenkschmerzen, sowie muskuläre Beschwerden auf. Der 6 Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) ist ein Indikator für die Mobilität und die körperliche Funktionsfähigkeit. Dieser Test konnte erst bei Kindern  $\geq 5$  Jahren zur Screening-Visite durchgeführt werden. Die Gehfähigkeit wurde als die gesamte zurückgelegte Strecke in Meter und als Prozentsatz der vorhergesagten Werte basierend auf normative Daten (basierend auf Alter, Geschlecht und Größe [71]) innerhalb der sechs Minuten ermittelt. Eine erhöhte Gehfähigkeit konnte in der Burosumab-Gruppe, jedoch nicht in der aktiven Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 40 beobachtet werden.

Die Analyse der Gehfähigkeit wurde durch das Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen des 6MWT gestört, da die Burosumab-Gruppe zu Baseline bereits eine deutlich stärkere Beeinträchtigung als die aktive Kontrollgruppe zeigte. Die mittlere Distanz in der Burosumab- und aktiven Kontrollgruppe betrug zu Baseline 365,93 m bzw. 450,50 m. Die mittleren Distanzwerte der Prozentsatzangabe betrug daher 62,13 % bzw. 76,20 %.

Die Gehdistanz verbesserte sich zu Woche 40 in der Burosumab-Gruppe um 68,80 m und in der aktiven Kontrolle um 6,90 m. Der p-Wert der Behandlungsdifferenz von 41,52 m lag bei  $p = 0,0534$  (GEE-Modell).

Die Burosumab-Gruppe zeigte im vorhergesagten Prozentsatz eine mittlere Gehfähigkeitsverbesserung von 9,72 %, während die aktive Kontrollgruppe nahezu unverändert blieb -0,92 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 5,63 %, ausgedrückt als Prozentsatz der vorhergesagten Werte, war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.4 Schmerzerhebung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-21: Operationalisierung von Schmerzerhebung

Studie	Operationalisierung
<b>PROMIS Pain Interference, Physical Function und Fatigue Domain Score</b>	
UX023-CL301	Die pädiatrische PROMIS-Schmerzskala wurde von nationalen Gesundheitsinstituten entwickelt und verwendet spezifische Domänen zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten [3]. Die Domänen wurden so gewählt, dass Gesundheitsmerkmale wie Schmerz und körperliche Funktion nicht für eine bestimmte Krankheit spezifisch sind. Der PROMIS enthält eine Reihe von Fragen zu den Domänen Schmerz, Körperfunktionsmobilität und Fatigue. Der Fragebogen eignet sich bei Kinder ab 5 Jahren. Für Kinder von 5 bis einschließlich 7 Jahren wurde eine Version des Fragebogens verwendet, bei dem die Eltern/Erziehungsberechtigten die Fragen der PROMIS-Eltern-Version beantworten mussten. Sobald diese Version zu Baseline verwendet wurde, wurde diese Elternversion während der Studie verwendet, selbst wenn das Kind während der Studiendauer 8 Jahre alt wurde. Kinder ab 8 Jahren erhielten eine Version, die eigenständig von den Kindern ausgefüllt werden konnte. Hatten Kinder ab 8 Jahren Schwierigkeiten beim Ausfüllen des PROMIS-Selbstbericht-Fragebogens, konnte der Prüfarzt zustimmen, dass der Fragebogen von einem geschulten Klinikpersonal oder dass ein Elternteil die PROMIS-Eltern-Version ausfüllt. Der Grund musste sorgfältig dokumentiert werden und während der Studie eine einheitliche Verwendung und Durchführung der Fragebogenversionen beibehalten werden [32].
<b>Face Pain Scale – Revised (FPS-R)</b>	
UX023-CL301	Die überarbeitete Gesichtsschmerzskala (FPS-R) ist ein selbstberichtendes Maß, das speziell für Kinder entwickelt wurde [4]. Dieser wurde für die Verwendung bei Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren validiert. Dabei wird Schmerzempfinden auf einer Skala von 0 bis 10 graphisch dargestellt, wobei Gesichter mit Werten von 0, 2, 4, 6, 8 und 10 verwendet werden (0 = Kein Schmerz; 10 = stärkster Schmerz). Die Schmerzintensität der Patienten wurde von Kindern ab 5 Jahren selbst berichtet [32].

Tabelle 1-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzerhebung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.						

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schmerzerhebung“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 1-23: Ergebnisse für *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention  (N)	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Kinder ≥ 5 Jahren			Behandlungsdifferenz  LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
	Baseline  n MD (SD)	Woche 40  n MD (SD)	Änderung von Baseline zu Woche 40  n LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	
<b>PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 49,9 (12,05)	20 50,4 (9,51)	20 -0,29 (6,883, 1,539)	-5,02 [-9,29; -0,75] 0,0212
Burosumab (N=15)	15 53,1 (10,95)	15 47,6 (9,84)	15 -5,31 (6,603, 1,705)	H'g: -0,73 [-1,42; -0,03]
<b>PROMIS Physical Function Mobility Domain Score</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 45,5 (9,86)	20 45,5 (9,71)	20 0,10 (4,320, 0,966)	2,68 [-0,52; 5,89] 0,1009
Burosumab (N=15)	15 45,2 (9,05)	15 47,9 (8,32)	15 2,78 (5,174, 1,336)	

Intervention	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Kinder ≥ 5 Jahren			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
(N)	n MD (SD)	n MD (SD)	n LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
<b>PROMIS Fatigue Domain Score</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 47,0 (13,70)	20 46,6 (10,73)	20 -1,05 (7,844, 1,754)	-3,25 [-7,86; 1,37] 0,1676
Burosumab (N=19)	15 48,8 (9,60)	15 44,7 (10,49)	15 -4,29 (6,619, 1,709)	
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert wurden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62]) <sup>a</sup> Berechnung mit <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell: 6MWT-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppen bei Visite und Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-6MWT als Kovariate. <sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D				

Der pädiatrische *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) Fragebogen mit den Domänen Schmerz, Mobilität und Fatigue konnte bei Patienten ab einem Alter von 5 Jahren angewendet werden. Die Domänen zeigen Scores mit einem Mittelwert von 50 und Standardabweichung (SD) von 10. Höhere Scores und somit positive Effekte werden durch einen Anstieg der Mobilität und einen Rückgang der Schmerz- und Fatigue-Domäne angezeigt. Minimal wichtige Unterschiede (MIDs) für den PROMIS-Skalenwert werden auf 2,4 bis 3,5 geschätzt [72].

Zu Baseline lagen die Werte für die drei untersuchten Domänen innerhalb von 1 SD des standardisierten Mittelwerts von 50. Die Mobilitätsdomäne (PROMIS *Physical Function Mobility Domain Score*) zeigte die größte Beeinträchtigung. Hier lagen die Werte bei 45,2 in der Burosumab-Gruppe und 45,5 in der Kontrollgruppe.

In der Schmerzdomäne (PROMIS *Pediatric Pain Interference Domain Score*) nahmen die Werte in der Burosumab-Gruppe zu Woche 40 von 53,1 auf 47,6 ab. In der aktiven Kontrollgruppe sank der Baseline-Wert um 0,29 zu Woche 40. Obwohl in der Burosumab-Gruppe mehr Schmerzen berichtet wurde als in der aktiven Kontrollgruppe zu Baseline, wurde zu Woche 40 dennoch weniger Schmerzen in der Burosumab-Gruppe als in der aktiven Kontrollgruppe berichtet. Der Unterschied von 5,02 zwischen den Behandlungsgruppen in der Schmerzdomäne war statistisch signifikant (p = 0,0212; GEE-Modell) und war größer als die geschätzte MID von 2,4 bis 3,5 [72].

Die mittleren Werte der Mobilitätsdomäne (PROMIS *Physical Function Mobility Domain Score*) stiegen in der Burosumab-Gruppe von 45,2 zu Baseline auf 47,9 zu Woche 40. Die Werte der aktiven Kontrollgruppe blieben zu Woche 40 mit 45,5 unverändert. Der Unterschied von 2,68 zwischen den Behandlungsgruppen in der Mobilitätsdomäne war statistisch nicht signifikant. Die Größe der minimal wichtigen Differenz war jedoch ähnlich der geschätzten MID.

In der Fatigue-Domäne (PROMIS *Fatigue Domain Score*) nahmen in der Burosumab-Gruppe die Werte von 48,8 zu Baseline auf 44,7 zu Woche 40 ab. Die aktive Kontrollgruppe konnte zu Woche 40 eine Reduktion von 1,05 auf 46,6 zeigen. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Fatigue-Domäne war statistisch nicht signifikant, jedoch war die Größe der Differenz ähnlich der geschätzten MID.

Tabelle 1-24: Ergebnisse für *Faces Pain Scale - Revised* (FPS-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) Kinder ≥ 5 Jahren			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 0,7 (1,17)	20 0,6 (1,60)	20 -0,1 (1,52, 0,34) -0,16 (1,605, 0,359)	0,01 [-1,01; 1,04] 0,9778
Burosumab (N=15)	15 0,4 (1,12)	15 0,5 (1,19)	15 0,1 (1,41, 0,36) -0,15 (1,073, 0,277)	

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62])

<sup>a</sup> Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell: FPS-R-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite, Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-FPS-R als Kovariate

<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D

Die Schmerzintensität wurde von Kindern ab einem Alter von ≥ 5 Jahren zur Baseline-Visite unter Verwendung des pädiatrischen Fragebogens (*Faces Pain Scale – Revised* (FPS-R)) selbst berichtet. Die FPS-R ist eine Bewertung der Schmerzintensität im Ruhezustand und

nicht während einer körperlichen Aktivität. Skalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 10 (0 = Kein Schmerz; 10 = stärkster Schmerz), wobei nur ganze Zahlen verwendet werden dürfen.

Die meisten Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen berichteten von keinem FPS-R-Schmerz bei allen Visiten. Der FPS-R-Wert betrug 0,4 bzw. 0,7 zu Baseline und 0,5 bzw. 0,6 zu Woche 40. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Baseline zu Woche 40 beobachtet werden ( $p = 0,9778$ ; GEE-Modell).

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.5 Veränderung der biochemischen und krankheitsspezifischen Parameter – RCT

Tabelle 1-25: Operationalisierung von der Veränderung der biochemischen Parameter

Studie	Operationalisierung
UX023-CL301	Den Patienten wurden Nüchternblutproben zu Baseline sowie zu den geforderten post-Baseline-Zeitpunkten entnommen. Die post-Baseline Proben wurden den Patienten, die Burosumab injiziert bekamen, vor der Verabreichung von Burosumab abgenommen und in einem Zentrallabor ausgewertet.

Tabelle 1-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der biochemischen Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der biochemischen und krankheitsspezifischen Parameter“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

XLH ist eine genetisch bedingte und chronische Skelettstoffwechselerkrankung, die durch den Phosphatmangel eine Reihe von Symptomen aufweist, die sich unter anderem in der Knochengesundheit widerspiegeln. Zur Bewertung von Burosumab liegen zwei einarmige zulassungsrelevante Studien, UX023-CL201 und UX023-CL205, vor. Die Ergebnisse dieser beiden Studien und die der retrospektiven Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie, wurden im Dossier vom 16.04.2018 dargestellt.

Die ersten Ergebnisse (Baseline zu Woche 40) der randomisierte, offenen und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 sind nun verfügbar und werden im Folgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 1-27: Ergebnisse für Serumphosphat aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Serumphosphat [mg/dl]			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	32 2,30 (0,257)	32 2,53 (0,339)	32 0,23 (0,394, 0,070) 0,20 (0,345, 0,061)	0,71 [0,52; 0,91] < 0,0001 H'g = 1,83 [1,23; 2,44]
Burosumab (N=29)	29 2,42 (0,244)	29 3,30 (0,426)	29 0,88 (0,416, 0,077) 0,92 (0,431, 0,080)	

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wirden post-hoc berechnet [62])

<sup>a</sup> Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell: Serumphosphat-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite und Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-Serumphosphat als Kovariate

<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D

Die chronische Hypophosphatämie bei Patienten mit XLH führt zu einer Rachitis und zu einer Osteomalazie, den zwei wichtigsten pathologischen Merkmalen der XLH. Daher besteht das Ziel der Burosumab-Therapie darin, den Serumphosphat-Level auf ein normales oder nahezu normales Level zu erhöhen. Die Patienten unterbrachen 7 Tage vor der Randomisierung die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D. Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten einen hypophosphatämischen Status unter 3 mg/dl aufweisen.

Die Burosumab-Behandlung erhöhte das mittlere Serumphosphat-Level schnell auf die untere Grenze des Normbereichs (LLN: 3,2 mg/dl). Die mittlere Änderung des Serumphosphats von Baseline zu Woche 40 betrug in der Burosumab-Gruppe 0,88 mg/dl und lag in Woche 40 bei 3,30 mg/dl, welche innerhalb des altersspezifischen Normbereichs liegt. Der Serumphosphat-Level der aktiven Kontrollgruppe erhöhte sich leicht, lag jedoch zu allen gemessenen Zeitpunkten deutlich unter LLN. Zu Woche 40 konnte in der aktiven

Kontrollgruppe eine Serumphosphat-Level von 2,53 mg/dl erreicht werden, was eine Veränderung von 0,23 mg/dl Baseline zu Woche 40 bedeutet.

Die Veränderung des Serumphosphat-Levels in der Burosumab-Gruppe von Baseline zu Woche 40 war statistisch signifikant höher als bei der aktiven Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ; GEE-Modell).

Ein theoretisches potentiell Sicherheitsrisiko für Burosumab stellt die Hyperphosphatämie dar. Kein Studienteilnehmer hatte während der Studie Serumphosphat-Level über dem Normbereich. Ebenfalls wurde kein unerwünschtes Ereignis mit *preferred terms* (PT) „Hyperphosphatämie“ berichtet.

Tabelle 1-28: Ergebnisse für 1,25-Dihydroxyvitamin D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	1,25-Dihydroxyvitamin D [pg/ml]			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls $p < 0,05$ : Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	30 40,18 (14,866)	29 59,28 (19,494)	27 21,98 (22,386, 4,308) 18,33 (19,922, 3,834)	10,92 [0,27; 21,57] 0,0444 H'g = 0,55 [-0,003; 1,11]
Burosumab (N=29)	28 46,00 (20,060)	26 72,60 (21,358)	25 29,02 (25,497, 5,099) 29,25 (18,970, 3,794)	

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); Hg: Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62])

<sup>a</sup> Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell: 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite, Baseline-RSS-Stratifizierung als Faktoren und Baseline-1,25-Vitamin D als Kovariate

<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D

Die 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level stiegen nach Beginn der Behandlung in beiden Behandlungsgruppen während der gesamten Studie. Der Anstieg des 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Levels beruht in der Burosumab-Gruppe auf pharmakodynamischen Effekten und in der aktiven Kontrollgruppe auf der oralen Vitamin-D-Substitution.

In der Burosumab-Gruppe stiegen die mittleren Serum-1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte von 46,00 pg/ml auf 72,60 pg/ml zu Woche 40. In der aktiven Kontrollgruppe steigen die mittleren 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte von 40,18 pg/ml auf 59,28 pg/ml zu Woche 40. Veränderungen der 1,25-Dihydroxyvitamin-D von Baseline zu Woche 40 waren statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant ( $p = 0,0444$ ; GEE-Modell;  $H'g$  [95% KI] = 0,55 [-0,003; 1,11]).

Die 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel bei Kindern mit XLH liegen im Allgemeinen innerhalb des Normbereichs, sind aber niedrig für den Grad der Hypophosphatämie, der mit der XLH assoziiert ist. Ein moderater Anstieg von 1,25-Dihydroxyvitamin D ist daher vorteilhaft. Sobald sich die Phosphat-Calcium-Homöostase mit der Burosumab-Therapie verbessert, passt sich das 1,25-Dihydroxyvitamin D dem Status der Homöostase an. Der Anstieg des 1,25-Dihydroxyvitamin-D im Serum deutet darauf hin, dass Burosumab durch das Blockieren der FGF23-Wirkung die physiologische 25-Hydroxyvitmain-D-1 $\alpha$ -Hydroxylase-Aktivität wiederherstellen kann [73].

Tabelle 1-29: Ergebnisse für Alkalische Phosphatase (ALP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Alkalische Phosphatase (ALP) [U/L]			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls $p < 0,05$ : Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	32 523,44 (154,419)	32 488,69 (189,070)	32 -34,75 (99,065, 17,512) -34,52 (105,947, 18,729)	-96,97 [-138,10; -55,85] < 0,0001 $H'g = -1,07$ [-1,61; -0,53]
Burosumab (N=29)	29 510,76 (124,903)	29 380,76 (99,464)	29 -130,00 (78,376, 14,554) -131,49 (67,395, 12,515)	

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler);  $H'g$ : Hedges'g (wurden post-hoc berechnet [62])

<sup>a</sup> Berechnung *generalized estimation equation* (GEE)-Modell: ALP-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite, Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-ALP als Kovariate

<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D

Die Alkalische Phosphatase (ALP) ist in Gegenwart von einer Rachitis und Osteomalazie erhöht. Die erhöhten ALP-Werte korrelieren mit der Rachitis-Schwere [20]. Dieser Parameter dient als Indikator für das Vorhandensein und die Ermittlung des Ausmaßes der Rachitis. Um

die XLH-Therapie der Kinder in regelmäßigen Abstand zu überprüfen, wird die Messung der ALP als primäre Kontrollmethode verwendet, da eine häufige Röntgenstrahlenbelastung bei Kinder vermieden werden sollte.

Bei Baseline betragen die mittleren ALP-Serumkonzentrationen in der Burosumab- und aktiven Kontrollgruppe 510,76 U/L bzw. 523,44 U/L. Diese Werte lagen deutlich über der unteren Grenze des Normbereichs (ULN) für das Alter der Kinder in dieser Studie (297 – 385 U/L, abhängig von Alter und Geschlecht des Kindes).

Die ALP-Serumkonzentrationen sanken in der Burosumab-Gruppe schnell auf 380,76 U/L zu Woche 40. Die aktive Kontrollgruppe konnte eine Reduktion von 34,75 U/L zeigen, welche weniger als die Hälfte der Reduktion in der Burosumab-Gruppe mit 130 U/L war. Die Behandlungsdifferenz von 96,97 U/L war statistisch signifikant und auch klinisch relevant ( $p < 0,0001$ , GEE-Modell). Diese Ergebnisse legen nahe, dass im Zuge der Normalisierung der Phosphathomöostase die Wachstumsplatten schnell zu „heilen“ beginnen, wie bereits durch Ergebnisse der RGI-C- und RSS- Endpunkte gezeigt wurde.

Tabelle 1-30: Ergebnisse für Phosphatresorption (TmP/GFR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Phosphatresorption TmP/GFR [mg/ml]			Behandlungsdifferenz
	Baseline	Woche 40	Änderung von Baseline zu Woche 40	
	n MD (SD)	n MD (SD)	n MWD (SD, SE) LsMean <sup>a</sup> (SD, SE)	LsMean <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls $p < 0,05$ : Hedges'g [95% KI]
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=32)	17 2,00 (0,290)	25 1,79 (0,320)	15 -0,17 (0,261, 0,067) -0,17 (0,302, 0,078)	1,33 [1,06; 1,61] < 0,0001 H'g = 2,98 [1,98; 3,97]
Burosumab (N=29)	22 2,19 (0,389)	26 3,31 (0,658)	20 1,12 (0,574, 0,128) 1,16 (0,514, 0,115)	

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wirden post-hoc berechnet [62])

<sup>a</sup> Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell: TmP/GFR-Änderung zu Baseline als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion Behandlungsgruppe bei Visite, Baseline-RSS-Stratifikation als Faktoren und Baseline-TmP/GFR als Kovariate

<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D

Die Burosumab-Behandlung erhöhte innerhalb der ersten 40 Wochen die mittlere TmP/GFR rasch auf den Normbereich (2,6 bis 4,4 mg/dl), während die aktive Kontrollbehandlung zu leichter Abnahme der TmP/GFR-Werte führte. In der Burosumab-Gruppe stieg die mittlere TmP/GFR von 2,19 mg/dl auf 3,31 mg/dl zu Woche 40. In der aktiven Kontrollgruppe sank die mittlere TmP/GFR von 2,00 mg/ml auf 1,79 mg/dl zu Woche 40. Veränderungen der TmP/GFR von Baseline zu Woche 40 waren in der Burosumab-Gruppe statistisch signifikant höher als in der aktiven Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ; GEE-Modell).

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.6 Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (SF-10) – RCT

Tabelle 1-31: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
UX023-CL301	<p>Der <i>Short Form 10</i> (SF-10) für Gesundheitsbefragungen ist ein von der Pflegekraft ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen von kranken und gesunden Kindern [45]. Die 10 Items wurden aus dem <i>Child Health Questionnaire</i> (CHQ) adaptiert.</p> <p>Hierbei werden zwei Komponenten generiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Gesamtpunktzahl (PHS-10)</li> <li>• Psychosoziale Gesamtpunktzahl (PSS-10)</li> </ul> <p>Die Skalenwerte wurden so zentriert, dass eine Punktzahl von 50 der durchschnittlichen Punktzahl in einer umfassenden Stichprobe von 2006 entspricht (eine Kombination aus Proben aus der Allgemeinbevölkerung, ergänzenden Behinderungen und chronischen Erkrankungen). Skalenwerte sind auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 in der kombinierten US-Allgemeinbevölkerung standardisiert. Die Bewertung des SF-10 erfolgt nach der in Saris-Baglana et al. beschriebenen Methode. Höhere globale Punktzahlen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden.</p>

Tabelle 1-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (SF-10)“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Zur Bewertung des Lebensqualitätsendpunktes wurde die aktiv kontrollierte, offene und randomisierte Phase-III-Studie herangezogen. Mit dieser Studie wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren untersucht, wobei der Fragebogen erst ab einem Alter von 5 Jahren von den Kindern ausgefüllt werden konnte.

Tabelle 1-33: Ergebnisse für die SF-10-Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Short Form 10 (SF-10) Kinder ≥ 5 Jahren			Behandlungsdifferenz  Differenz <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]
	Baseline n MD (SD)	Woche 40 n MD (SD)	Änderung von Baseline zu Woche 40 n MWD (SD, SE)	
<b>Physical Summary Score (PHS-10)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 40,74 (15,30)	20 42,27 (12,51)	20 1,54 (12,21, 2,73)	4,59 [-2,10; 11,28] 0,1786
Burosumab (N=15)	15 40,03 (10,07)	15 46,16 (9,90)	15 6,13 (7,93, 2,05)	
<b>Psychosocial Summary Score (PSS-10)</b>				
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (N=20)	20 52,79 (9,40)	20 51,85 (9,33)	20 -0,94 (6,79, 1,52)	2,84 [-1,68; 7,36] 0,2184
Burosumab (N=15)	15 50,76 (9,65)	15 52,66 (9,22)	15 1,90 (6,73, 1,74)	
<small>MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind;  RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); H'g: Hedges'g (werden post-hoc berechnet [62])  <sup>a</sup> Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Burosumab und der aktiven Kontrolle  <sup>b</sup> Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D</small>				

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen bewertet. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline der Burosumab-Gruppe bei 40,03 und aktiven Kontrollgruppe bei 40,74, was auf eine signifikante Beeinträchtigung der körperlichen Funktion im Vergleich zur gesunden US-Allgemeinbevölkerung hinweist. Die mittleren PHS-10-Werte stiegen in der Burosumab-Gruppe in Woche 40 auf 46,16 und zeigten somit eine Veränderung von 6,13. In der aktiven Kontrollgruppe stiegen die mittleren PHS-10-Werte in Woche 40 auf 42,27, was eine Veränderung von 1,54 entspricht. Die Verbesserung der Lebensqualität zwischen den

Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1786$ ). Diese Ergebnisse des PHS-10 deuten auf eine größere Verbesserung in der Burosumab-Gruppe hin, ein Trend, der im PROMIS *Physical Function Mobility* und 6MWT-Ergebnissen ebenfalls gezeigt werden konnte.

Bei Baseline lagen die mittleren Werte für den *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) nahe dem standardisierten Mittelwert von 50 (Burosumab-Gruppe: 50,76; aktive Kontrollgruppe: 52,79), was keine Beeinträchtigung der psychosozialen Funktion im Vergleich zur US-Allgemeinbevölkerung zeigt. In der Burosumab-Gruppe stiegen die mittleren PSS-10-Werte in Woche 40 auf 52,66 und zeigten somit eine Veränderung von 1,90. In der aktiven Kontrollgruppe sanken die mittleren PSS-10-Werte in Woche 40 auf 51,85.

Es liegt lediglich eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

### 1.2.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle – RCT

Tabelle 1-34: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle

Studie	Operationalisierung
UX023-CL301	<p><b>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt aufgezeichnet, an dem der Patient oder dessen Erziehungsberechtigte die Einwilligung unterzeichnet hat bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Bei jedem Besuch wurden die Patienten zu neuen oder laufenden unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Besuch befragt. Beurteilungen von unerwünschten Ereignissen erfolgte bei jedem Besuch der Prüfstelle.</p> <p>Der Prüfarzt beurteilt die Schwere, die Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und die Bedeutung jedes UEs.</p> <p><i>Schwere der UEs</i></p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere aller UEs gemäß der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NST CTCAE)</i> ein, die wie folgt definiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.</li> <li>• Moderat: Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.</li> <li>• Schwerwiegend (Stufe 3): Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.</li> <li>• Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, bei denen der Teilnehmer ein Risiko zu versterben hat.</li> <li>• Tod (Grad 5): Ereignisse, die zum Tod führen.</li> </ul> <p><i>Kausalität der UEs</i></p> <p>Der Prüfer bewertete die potenzielle Beziehung der UEs der Studie in Abhängigkeit des Auftretens durch die Medikation. Hierzu dienen folgende Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definitiv nicht zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf UEs, die eindeutig nicht mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen und bei denen eine andere plausible Ursache für das Ereignis zu sehen ist und/oder eine klinisch plausible zeitliche Abfolge mit dem Beginn des Ereignisses und der Exposition gegenüber der Studienmedikation inkonsistent ist und/oder eine kausale Beziehung als biologisch unplausibel angesehen werden kann.</li> <li>• Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Diese Kategorie gilt für UEs, die wahrscheinlich durch andere Ursachen (z.B. Begleitmedikation(en),</li> </ul>

Begleiterkrankung(en)) aufgetreten sind. Das heißt, eine alternative Erklärung war wahrscheinlicher oder die zeitliche Beziehung legen nahe, dass ein kausaler Zusammenhang besteht.

- Eventuell zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf UEs, die möglicherweise mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen könnten. Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation und der unerwartet auftretenden Reaktion könnte leicht durch andere Faktoren verursacht worden sein.
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich. Andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- Definitiv zusammenhängend: Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).

Therapie-assoziierte UEs waren Ereignisse, die eventuell, wahrscheinlich oder definitiv zusammenhängend kategorisiert wurden.

#### Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches UE, das folgendes ist oder zu folgendem führt:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohend
- benötigte stationär Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung
- persistierende oder signifikante Unfähigkeit oder wesentliche Störung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen zu erfüllen
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Tabelle 1-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL301	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

<sup>a</sup> Bei der UX023-CL301 handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie.

Es handelt sich bei der Studie UX023-CL301 um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Das offene Design wurde gewählt, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassung, die bei einer oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie erforderlich sind, vor allem bei Kinder problematisch wäre. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine zugeteilte Studienmedikation erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine zugeteilte Medikation erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle“ in der Studie UX023-CL301 somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 1-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>UX023-CL301 Population (Safety)</b>	<b>Patienten n (%)</b>	<b>OR<sup>a</sup> [95% KI] p-Wert</b>	<b>Peto-OR<sup>a</sup> [95% KI] p-Wert</b>	<b>RR<sup>a</sup> [95% KI] p-Wert</b>	<b>ARR%<sup>a</sup> [95% KI] p-Wert</b>
<b>Gesamtrate UEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	26 (81,3)	6,46 [0,73; 57,35]	4,40 [0,92; 21,01]	1,19 [0,99; 1,42]	0,15 [0,002; 0,30]
Burosumab (29)	28 (96,6)	0,0939	0,0633	0,0604	0,0465
<b>Gesamtrate SUEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	1 (3,1)	3,58 [0,35; 36,49]	3,19 [0,43; 23,86]	3,31 [0,36; 30,08]	0,07 [-0,05; 0,20]
Burosumab (29)	3 (10,3)	0,2821	0,2592	0,2877	0,2621
<b>Therapie-assoziierte UEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	4 (12,5)	9,92 [2,75; 35,74]	7,46 [2,61; 21,29]	4,69 [1,78; 12,33]	0,46 [0,25; 0,67]
Burosumab (29)	17 (58,6)	0,0005	0,0002	0,0017	<0,0001
<b>Therapie-assoziierte SUEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	0 (0)	-	-	-	-
Burosumab (29)	0 (0)	-	-	-	-
<b>UEs Grad 3 und 4</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	2 (6,3)	2,40 [0,41; 14,21]	2,31 [0,43; 12,31]	2,21 [0,44; 11,17]	0,08 [-0,08; 0,23]
Burosumab (29)	4 (13,8)	0,3346	0,3272	0,3386	0,3274

UX023-CL301 Population (Safety)	Patienten n (%)	OR <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert	Peto-OR <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert	RR <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert	ARR% <sup>a</sup> [95% KI] p-Wert
<b>Studienabbruch durch UEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	0 (0)	-	-	-	-
Burosumab (29)	0 (0)				
<b>Therapieabbruch durch UEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	0 (0)	-	-	-	-
Burosumab (29)	0 (0)				
<b>Tod durch UEs</b>					
Aktive Kontrolle <sup>b</sup> (32)	0 (0)	-	-	-	-
Burosumab (29)	0 (0)				
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, die mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UEs: unerwünschte Ereignisse; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen; %: Prozent von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: <i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko); ARR: <i>Absolute Risk Reduction</i> (Absolute Risikoreduktion)					
<sup>a</sup> Berechnung Effektmodifikatoren (OR, Peto-OR, RR, ARR) erfolgte post-hoc					
<sup>b</sup> Aktive Kontrolle: orales Phosphat und aktives Vitamin D					

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UEs) ergab keine signifikanten Sicherheitsbedenken (Ausnahme: Therapie-assoziierte UEs). Während der Studie wurde kein Kind aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aus einem anderen Grund aus der Studie ausgeschlossen. Kein Studienteilnehmer verstarb. Die meisten Studienteilnehmer hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Burosumab-Gruppe: 96,6 %; Aktive Kontrollgruppe: 81,3 %). Vier Patienten (3 in der Burosumab-Gruppe; 1 in der aktiven Kontrollgruppe) erlitten schwere unerwünschte Ereignisse. Davon konnte durch den Studienarzt kein auftretendes Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht werden. Bei sechs Patienten (4 in der Burosumab-Gruppe; 2 in der aktiven Kontrollgruppe) traten unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4 auf.

Tabelle 1-37: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Studie UX023-CL301	Aktive Kontrolle (N=32) n (%)	Burosumab (N=29) n (%)
<b>Organklassen (System Organ Class)</b>		
<b>Gesamtrate UE</b>	<b>26 (81,3)</b>	<b>28 (96,6)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>23 (71,9)</b>	<b>22 (75,9)</b>
Nasopharyngitis	13 (40,6)	10 (34,5)
Infektionen der oberen Atemwege	2 (6,3)	3 (10,3)

Studie UX023-CL301	Aktive Kontrolle	Burosumab
	(N=32)	(N=29)
	n (%)	n (%)
Ohrinfektion	3 (9,4)	2 (6,9)
Zahnabszesse	3 (9,4)	7 (24,1)
Gastroenteritis	2 (6,3)	2 (6,9)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	2 (6,3)	3 (10,3)
Influenza	6 (18,8)	4 (13,8)
Virale Infektionen	1 (3,1)	2 (6,9)
Rhinitis	2 (6,3)	3 (10,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>15 (46,9)</b>	<b>20 (69,0)</b>
Erbrechen	8 (25,0)	11 (37,9)
Diarrhoe	2 (6,3)	7 (24,1)
Zahnschmerz	1 (3,1)	4 (13,8)
Zahnen	0 (0)	3 (10,3)
Oraler Schmerz	8 (25,0)	11 (37,9)
Dentales Karies	2 (6,3)	5 (17,2)
Übelkeit	0 (0)	2 (6,9)
Abdominelles Unwohlsein	2 (6,3)	2 (6,9)
Schmerzen im Oberbauch	3 (9,4)	3 (10,3)
Verstopfung	0 (0)	2 (6,9)
Mundulzera	0 (0)	1 (3,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>8 (25,0)</b>	<b>22 (75,9)</b>
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0)	7 (24,1)
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0)	6 (20,7)
Pyrexie	6 (18,8)	15 (51,7)
Juckreiz an der Injektionsstelle	0 (0)	3 (10,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0)	2 (6,9)
Schmerz	0 (0)	2 (6,9)
Fatigue	2 (6,3)	1 (3,4)
Erosion an der Injektionsstelle	0 (0)	2 (6,9)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0 (0)	3 (10,3)
Urtikaria an der Injektionsstelle	0 (0)	2 (6,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>9 (28,1)</b>	<b>19 (65,5)</b>
Husten	6 (18,8)	12 (41,4)
Oropharyngealer Schmerz	1 (3,1)	4 (13,8)
Verstopfte Nase	1 (3,1)	3 (10,3)
Rhinorrhoea	2 (6,3)	5 (17,2)
Schnupfen	2 (6,3)	5 (17,2)
Asthma	1 (3,1)	4 (13,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>8 (25,0)</b>	<b>10 (34,5)</b>
Kopfschmerzen	5 (15,6)	8 (27,6)

Studie UX023-CL301	Aktive Kontrolle	Burosumab
	(N=32)	(N=29)
	n (%)	n (%)
Schwindel	0 (0,0)	1 (3,4)
Migräne	2 (6,3)	1 (3,4)
<b>Skelettmuskulatur und Bindegewebserkrankungen</b>	<b>13 (40,6)</b>	<b>15 (51,7)</b>
Schmerzen in den Extremitäten	9 (28,1)	10 (34,5)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	7 (21,9)	11 (37,9)
Fisteln	0 (0)	1 (3,4)
Rückenschmerzen	1 (3,1)	1 (3,4)
Nackenschmerzen	1 (3,1)	0 (0)
Enthesopathie	1 (3,1)	0 (0)
<b>Unfälle, Vergiftungs- und Handhabungskomplikationen</b>	<b>2 (6,3)</b>	<b>8 (27,6)</b>
Prellung	0 (0)	4 (13,8)
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe</b>	<b>2 (6,3)</b>	<b>10 (34,5)</b>
Hautauschlag	2 (6,3)	13 (10,3)
Trockene Haut	0 (0)	1 (3,4)
Erythem	0 (0)	2 (6,9)
<b>Untersuchungen</b>	<b>4 (12,5)</b>	<b>8 (27,6)</b>
Verringertes Vitamin D	1 (3,1)	6 (20,7)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0)	1 (3,4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>5 (15,6)</b>	<b>5 (17,2)</b>
Saisonale Allergie	3 (9,4)	4 (13,8)
Hypersensitivität	1 (3,1)	1 (3,4)
<b>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</b>	<b>2 (6,3)</b>	<b>5 (17,2)</b>
Ohrschmerz	1 (3,1)	3 (10,3)
<b>Metabolische und ernährungsbedingte Störungen</b>	<b>3 (9,4)</b>	<b>5 (17,2)</b>
Vitamin-D-Mangel	1 (3,1)	4 (13,8)
Reduzierter Appetit	2 (6,3)	1 (3,4)
N: Anzahl der Studienpopulation; n: Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N		

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ( $\geq 20\%$  in beiden Behandlungsgruppen) waren Pyrexie (Burosumab-Gruppe: 51,7 %; Aktive Kontrollgruppe: 18,8 %), Husten (41,4 %; 18,8 %), Arthralgie (Gelenkschmerzen) (37,9 %; 21,9 %), Erbrechen (37,9 %; 25,0 %), Nasopharyngitis (34,5 %; 40,6 %), Schmerzen in den Extremitäten (34,5 %; 28,1 %), Kopfschmerzen (27,6 %; 15,6 %), Diarrhoe (24,1 %; 6,3 %), Reaktion an der Injektionsstelle (24,1 %; 0 %), Zahnabszess (24,1 %; 9,4 %), Erythem an der Injektionsstelle (20,7 %; 0 %) und Vitamin D Abnahme (20,7 %; 3,1 %). Das erhöhte Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der Burosumab-Gruppe ist hauptsächlich auf Reaktionen an der Injektionsstelle zurückzuführen, die nur in der Burosumab-Gruppe auftraten. Bei einer subkutanen Verabreichung einer Proteinlösung ist eine Reaktion an der Injektionsstelle zu erwarten. Darüber hinaus könnte das offene Studiendesign zu einer Verzerrung der Berichterstattung führen, da eine gewohnte und vertraute Therapie zu einem

Prüfpräparat Verunsicherung und Ängste in der Burosumab-Gruppe hervorrufen kann. Die Patienten hatten vor der Teilnahme an der Studie durchschnittlich 3,8 Jahre eine konventionelle Therapie erhalten. Da die Burosumab-Behandlung neu war und sowohl der Prüfarzt als auch der Patient mit der konventionellen Therapie vertraut waren, könnte eine Voreingenommenheit bei der Meldung unerwünschter Ereignisse vorliegen, so dass unerwünschte Ereignisse bei Patienten in der Burosumab-Gruppe, die vor der Studie mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden, mehr unerwünschte Ereignisse berichtet wurden.

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit typischen kindlichen Infektionen (Pyrexie, Husten, Erbrechen und Diarrhoe) waren in der Burosumab-Gruppe größer als in der aktiven Kontrollgruppe. Diese Ereignisse waren in der Burosumab-Gruppe meist mit typischen Kinderinfektionen, wie zum Beispiel Nasopharyngitis und Otitis media assoziiert. Die Gründe für die Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen sind nicht vollständig geklärt. In der Literatur wird berichtet, dass erhöhte FGF23-Spiegel die Rekrutierung von Leukozyten begrenzen und eine Immunabwehr beeinträchtigen, indem sie die Aktivierung und Rekrutierung von Leukozyten-Integrin stören [74]. Da Burosumab FGF23 blockiert, wird angenommen, dass Patienten, die Burosumab erhalten, eine stärkere Immunantwort erfahren, die sich in erhöhtem Auftreten von Symptomen widerspiegelt.

Ebenfalls war die Inzidenz von Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten in der Burosumab-Gruppe im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe erhöht. Dies kann durch eine erhöhte Wachstumsrate in der Burosumab-Gruppe erklärt werden, da Kinder Schmerzen in den Beinen als „Wachstumsschmerzen“ erfahren [75]. Die Zunahme der Stehhöhe/Liegelänge von Baseline zu Woche 40 war in der Burosumab-Gruppe größer als in der aktiven Kontrollgruppe, jedoch nicht signifikant. Das erhöhte Auftreten von Schmerzen in der Burosumab-Gruppe könnte auf die erhöhte körperliche Aktivität in der Burosumab-Gruppe zurückzuführen sein, die ebenfalls durch die 6MWT-Daten unterstützt wird. Verbesserte Schmerz Scores der PROMIS *Pediatric Pain Interference Domain Score* deuten ebenfalls darauf hin, dass die Kinder aufgrund von weniger Schmerzen körperlich aktiver sein können. Insgesamt kann diese beschriebene erhöhte körperliche Aktivität zu Schmerzen in den Gelenken und Extremitäten führen.

Kopfschmerzen ist ein unerwünschtes Ereignis, welches in der Gruppe mit Burosumab-behandelten Patienten häufiger auftrat (Burosumab-Gruppe: 28 % (8/29); Aktive Kontrollgruppe: 16 % (5/32)). In der Burosumab-Gruppe traten Kopfschmerz-Ereignisse oft von Begleiterkrankungen begleitet auf, bei denen Kopfschmerzen ein Symptom war (z.B. Infektionen, Pyrexie, Erbrechen, Zahnschmerzen und Bauchschmerzen).

Tabelle 1-38: Ergebnisse der dentalen unerwünschten Ereignisse

Studie UX023-CL301	Aktive Kontrolle (N=32) n (%)	Burosumab (N=29) n (%)
<b>Zähne betreffende unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Gesamtrate dentale UEs</b>	<b>9 (28,1)</b>	<b>12 (41,4)</b>
Zahnabszesse	3 (9,4)	7 (24,1)
Dentales Karies	2 (6,3)	5 (17,2)
Zahnschmerz	1 (3,1)	4 (13,8)
Periodontitis	1 (3,1)	1 (3,4)
Zahnschmelzhypoplasie	0 (0,0)	2 (6,9)
Malokklusion	1 (3,1)	0 (0,0)
Zahnverfärbung	1 (3,1)	0 (0,0)
Jegliche Zahnereignisse zu Woche 40	5 (15,6)	9 (31,0)

Von den Patienten mit dentalen UEs hatten 5/12 in der Burosumab-Gruppe und 5/9 in der aktiven Kontrollgruppe eine Vorgeschichte von Zahnabszessen, Karies, Wurzelkanal und/oder Zahnextraktionen. Insgesamt wurden bei Post-Baseline-Besuchen in Woche 40 zahnärztliche Beschwerden in der Burosumab-Gruppe von 31 % (9/29) und 16 % (5/32) in der aktiven Kontrollgruppe berichtet.

### 1.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Es liegt lediglich eine einzige RCT vor, daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

In der Studie UX023-CL301 wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen nach Alter, Rachitis-Schwere und Region durchgeführt. Die gesonderte Darstellung der Subgruppenanalyse nach Region erfolgt aufgrund der geringen Aussagekraft an dieser Stelle nicht.

### **1.2.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

#### **Mortalität**

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch nicht für die XLH-Therapie geeignet ist, da es sich hierbei um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskelettstoffwechsels handelt, die allerdings erwartungsgemäß im Verlauf einer Studiendauer von 40 Wochen nicht zum Tode führt. Darüber hinaus ist bei Burosumab kein direkter Einfluss auf die Mortalität bekannt. Die Mortalität wurde in der UX023-CL301-Studie durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. In der aktiv kontrollierten Studien UX023-CL301 trat kein Todesfall während der Studiendauer ein.

#### **Morbidität**

Es wurden unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte, die der Morbidität zuzuordnen sind, im Rahmen der RCT UX023-CL301 erhoben:

##### *Veränderung der Rachitis-Symptomatik (RGI-C und RSS)*

Erstmalig konnte die Studie UX023-CL301 mit der aktiven Kontrolle (orales Phosphat und aktives Vitamin D) die Heilung der Rachitis-Symptomatik prospektiv zeigen und die Ergebnisse der retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 bestätigen. Die mittlere Änderung der aktiven Kontrolle lag zu Woche 40 bei 0,77, d.h. weniger als eine Punktzahl (+1: minimale Heilung). Dies zeigt eine Überlegenheit in der Wirksamkeit von Burosumab für die Heilung der Rachitis-Symptomatik im Vergleich zu einer gering wirksamen Behandlung, anstatt eines Vergleiches zu Placebo.

Die Burosumab-Behandlung führte im Vergleich zur aktiven Kontrolle (orales Phosphat und aktives Vitamin D) zu einer deutlich stärkeren Heilung der Rachitis-Symptomatik. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Analyse des Endpunkts RGI-C Global Score betrug die adjustierte mittlere Änderung nach 40 Wochen in der Burosumab-Gruppe 1,92 (+2: erhebliche Verbesserung der Rachitis-Symptomatik) und 0,77 in der aktiven Kontrollgruppe, was eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante Behandlungsdifferenz von 1,14 ergibt ( $p < 0,0001$ ; ANCOVA-Modell).

Die Abnahme des Schweregrads der Rachitis-Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen wird durch die Veränderung des RSS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 40 veranschaulicht. In der Burosumab-Gruppe ist im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe eine deutliche RSS Verbesserung zu erkennen. Bei Baseline lagen die Werte beider Behandlungsgruppen bei 3,00 und 3,04. Nach 40 Wochen reduzierte sich der RSS der Burosumab-Gruppe um 2,11 auf 0,93 und 0,58 auf 2,43 in der aktiven Kontrollgruppe.

Die Wirksamkeit war in den Untergruppen Baseline-RSS-Gesamtscore ( $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  Jahre vs.  $\geq 5$  Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und in der Studienpopulation (FAS) der Endpunkte RGI-C und RSS ähnlich. Alle Behandlungsdifferenzen der beiden Endpunkte (RGI-C und RSS) der FAS und auch der Untergruppen waren sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant.

### *Stehhöhe/Liegelänge (Z-Score)*

Die mittlere Stehhöhe/Liegelänge gemessen anhand des Z-Scores erhöhte sich in der Burosumab-Gruppe auf -2,12 zu Woche 40 und verbesserte sich somit um 0,16. In der aktiven Kontrollgruppe erhöhte sich die mittlere Stehhöhe/Liegelänge um 0,08 auf -1,97. Der Unterschied in den Behandlungsgruppen war sowohl für die Studienpopulation als auch für die Untergruppen Baseline-RSS-Gesamtscore ( $\leq 2,5$  vs.  $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$  Jahre vs.  $\geq 5$  Jahre) und Geschlecht (weiblich vs. männlich) statistisch nicht signifikant.

### *Gefähigkeit (6MWT)*

Die Analyse der Gefähigkeit wurde durch das Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen des 6MWT gestört, da die Burosumab-Gruppe zu Baseline bereits eine deutlich stärkere Beeinträchtigung als die aktive Kontrollgruppe zeigte. Die mittlere Distanz in der Burosumab- und aktiven Kontrollgruppe betrug zu Baseline 365,93 m bzw. 450,50 m. Die mittleren Distanzwerte der Prozentsatzangabe betrug daher 62,13 % bzw. 76,20 %.

Eine erhöhte Gefähigkeit konnte in der Burosumab-Gruppe, jedoch nicht in der aktiven Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 40 beobachtet werden. Die Gehdistanz verbesserte sich zu Woche 40 in der Burosumab-Gruppe um 68,80 m und in der aktiven Kontrolle um 6,90. Der p-Wert der Behandlungsdifferenz von 41,52 m lag bei  $p = 0,0534$  (GEE-Modell).

Die Burosumab-Gruppe zeigte im vorhergesagten Prozentsatz eine mittlere Gefähigkeitsverbesserung von 9,72 %, während die aktive Kontrollgruppe mit -0,92 % nahezu unverändert blieb. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 5,63 %, ausgedrückt als Prozentsatz der vorhergesagten Werte, war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

### *Schmerzerhebung (PROMIS und FPS-R)*

In der Schmerzdomäne (PROMIS *Pediatric Pain Interference Domain Score*) nahmen die Werte in der Burosumab-Gruppe zu Woche 40 von 53,1 auf 47,6 ab. In der aktiven Kontrollgruppe sank der Baseline-Wert um 0,29 zu Woche 40. Obwohl in der Burosumab-Gruppe mehr Schmerzen berichtet wurde als in der aktiven Kontrollgruppe zu Baseline, wurde zu Woche 40 dennoch weniger Schmerzen in der Burosumab-Gruppe als in der aktiven Kontrollgruppe berichtet. Der Unterschied von 5,02 zwischen den Behandlungsgruppen in der Schmerzdomäne war statistisch signifikant ( $p = 0,0212$ ; GEE-Modell) und war größer als die geschätzte MID von 2,4 bis 3,5 [72].

Die mittleren Werte der Mobilitätsdomäne (PROMIS *Physical Function Mobility Domain Score*) stiegen in der Burosumab-Gruppe von 45,2 zu Baseline auf 47,9 zu Woche 40. Die Werte der aktiven Kontrollgruppe blieben zu Woche 40 mit 45,5 unverändert. Der Unterschied von 2,68 zwischen den Behandlungsgruppen in der Mobilitätsdomäne war statistisch nicht signifikant. Die Größe der minimal wichtigen Differenz war jedoch ähnlich der geschätzten MID.

In der Fatigue-Domäne (PROMIS *Fatigue Domain Score*) nahmen in der Burosumab-Gruppe die Werte von 48,8 zu Baseline auf 44,7 zu Woche 40 ab. Die aktive Kontrollgruppe konnte zu Woche 40 eine Reduktion von 1,05 auf 46,6 zeigen. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Fatigue-Domäne war statistisch nicht signifikant, jedoch war die Größe der Differenz ähnlich der geschätzten MID.

Die meisten Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen berichteten von keinem FPS-R-Schmerz bei allen Visiten. Der FPS-R-Wert betrug 0,4 bzw. 0,7 zu Baseline und 0,5 bzw. 0,6 zu Woche 40. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Baseline zu Woche 40 beobachtet werden ( $p = 0,9778$ ; GEE-Modell).

### *Veränderung der biochemischen Parameter*

Die Burosumab-Behandlung erhöhte das mittlere Serumphosphat-Level schnell auf die untere Grenze des Normbereichs (LLN: 3,2 mg/dl). Die mittlere Änderung des Serumphosphats von Baseline zu Woche 40 betrug in der Burosumab-Gruppe 0,92 mg/dl und lag in Woche 40 bei 3,30 mg/dl, welche innerhalb des altersspezifischen Normbereichs liegt. Der Serumphosphat-Level der aktiven Kontrollgruppe erhöhte sich leicht, lag jedoch zu allen gemessenen Zeitpunkten deutlich unter LLN.

In der Burosumab-Gruppe stiegen die mittleren Serum-1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte von 46,00 pg/ml auf 72,60 pg/ml zu Woche 40. In der aktiven Kontrollgruppe steigen die mittleren 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte von 40,18 pg/ml auf 59,28 pg/ml zu Woche 40. Veränderungen der 1,25-Dihydroxyvitamin-D von Baseline zu Woche 40 waren statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant ( $p = 0,0444$ ; GEE-Modell; H<sub>0</sub>g [95% KI] = 0,55 [-0,003; 1,11]. Der Anstieg des 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegels beruht in der Burosumab-Gruppe auf pharmakodynamischen Effekten und in der aktiven Kontrollgruppe auf der oralen Vitamin-D-Substitution. Sobald sich die Phosphat-Calcium-Homöostase mit der Burosumab-Therapie verbessert, passt sich das 1,25-Dihydroxyvitamin D dem Status der Homöostase an. Der Anstieg des 1,25-Dihydroxyvitamin-D im Serum deutet darauf hin, dass Burosumab durch das Blockieren der FGF23-Wirkung die 25-Hydroxyvitmain-D-1 $\alpha$ -Hydroxylase-Aktivität wiederherstellen kann [73].

Die ALP-Serumkonzentrationen sanken in der Burosumab-Gruppe schnell auf 380,76 U/L zu Woche 40. Die aktive Kontrollgruppe konnte eine Reduktion von 34,75 U/L zeigen, welche weniger als die Hälfte der Reduktion in der Burosumab-Gruppe mit 130 U/L war. Die Behandlungsdifferenz von 96,97 U/L war statistisch signifikant und auch klinisch relevant ( $p < 0,0001$ , GEE-Modell). Diese Ergebnisse legen nahe, dass im Zuge der Normalisierung der Phosphathomöostase die Wachstumsplatten schnell zu „heilen“ beginnen, wie bereits durch Ergebnisse der RGI-C- und RSS- Endpunkte gezeigt wurde.

Die Burosumab-Behandlung erhöhte innerhalb der ersten 40 Wochen die mittlere TmP/GFR rasch auf den Normbereich (2,6 bis 4,4 mg/dl), während die aktive Kontrollbehandlung zu leichter Abnahme der TmP/GFR-Werte führte. In der Burosumab-Gruppe steig die mittlere TmP/GFR von 2,19 mg/dl auf 3,31 mg/dl zu Woche 40. In der aktiven Kontrollgruppe sank die mittlere TmP/GFR von 2,00 mg/ml auf 1,79 mg/dl zu Woche 40. Veränderungen der

TmP/GFR von Baseline zu Woche 40 waren in der Burosumab-Gruppe statistisch signifikant höher als in der aktiven Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ; GEE-Modell).

## Lebensqualität

### *Spezifische Lebensqualität für Kinder (SF-10)*

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen in der Studie UX023-CL301 bewertet. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline der Burosumab-Gruppe bei 40,03 und aktiven Kontrollgruppe bei 40,74, was auf eine signifikante Beeinträchtigung der körperlichen Funktion im Vergleich zur gesunden USA-Allgemeinbevölkerung hinweist.

Die mittleren PHS-10-Werte stiegen in der Burosumab-Gruppe in Woche 40 auf 46,16 und zeigten somit eine Veränderung von 6,13. In der aktiven Kontrollgruppe stiegen die mittleren PHS-10-Werte in Woche 40 auf 42,27, was eine Veränderung von 1,54 entspricht. Die Verbesserung der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse des PHS-10 deuten auf eine größere Verbesserung in der Burosumab-Gruppe hin, ein Trend, der im PROMIS *Physical Function Mobility* und 6MWT-Ergebnissen ebenfalls gezeigt werden konnte.

Bei Baseline lagen die mittleren Werte für den *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) nahe dem standardisierten Mittelwert von 50 (Burosumab-Gruppe: 50,76; aktive Kontrollgruppe: 52,79), was keine Beeinträchtigung der psychosozialen Funktion im Vergleich zur US-Allgemeinbevölkerung zeigt. In der Burosumab-Gruppe stiegen die mittleren PSS-10-Werte in Woche 40 auf 52,66 und zeigten somit eine Veränderung von 1,90. In der aktiven Kontrollgruppe sanken die mittleren PSS-10-Werte in Woche 40 auf 51,85.

## Sicherheit

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UEs) ergab keine signifikanten Sicherheitsbedenken. Die meisten Studienteilnehmer hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Gesamtrate: RR=1,19; 95 % KI [0,99; 1,42];  $p=0,0604$ ). Vier Patienten (3 in der Burosumab-Gruppe; 1 in der aktiven Kontrollgruppe) erlitten schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate: RR=3,31; 95 % KI [0,36; 30,08];  $p=0,2877$ ). Davon konnte durch den Studienarzt kein auftretendes Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht werden. Bei sechs Patienten (4 in der Burosumab-Gruppe; 2 in der aktiven Kontrollgruppe) traten unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4 auf (Gesamtrate: RR=2,21; 95 % KI [0,44; 11,17];  $p=0,3386$ ). Während der Studie wurde kein Kind aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aus einem anderen Grund aus der Studie ausgeschlossen. Kein Studienteilnehmer verstarb.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ( $\geq 20$  % in beiden Behandlungsgruppen) waren Pyrexie (Burosumab-Gruppe: 51,7 %; Aktive Kontrollgruppe: 18,8 %), Husten (41,4 %; 18,8 %), Arthralgie (Gelenkschmerzen) (37,9 %; 21,9 %), Erbrechen (37,9 %; 25,0 %), Nasopharyngitis (34,5 %; 40,6 %), Schmerzen in den Extremitäten (34,5 %; 28,1 %), Kopfschmerzen (27,6 %; 15,6 %), Diarrhoe (24,1 %; 6,3 %), Reaktion an der Injektionsstelle (24,1 %; 0 %), Zahnabszess (24,1 %; 9,4 %), Erythem an

der Injektionsstelle (20,7 %; 0 %) und Vitamin D Abnahme (20,7 %; 3,1 %). Das erhöhte Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der Burosumab-Gruppe ist hauptsächlich auf Reaktionen an der Injektionsstelle zurückzuführen, die nur in der Burosumab-Gruppe auftraten. Bei einer subkutanen Verabreichung einer Proteinlösung ist eine Reaktion an der Injektionsstelle zu erwarten. Es wurden keine Erhöhungen des Serum- oder Urincalciumspiegels beobachtet, was nahelegt, dass Burosumab das Calciumphosphat-Regulationssystem durch seinen Wirkungsmechanismus normalisiert. Ebenfalls scheint die Funktion der Niere durch die Normalisierung der Mineral- und Vitaminhomöostase wiederhergestellt, da in der Studie keine klinisch bedeutsame Nephrokalzinose beobachtet wurden. Burosumab könnte daher das Potenzial für bessere Sicherheitsergebnisse haben, als dies mit einer konventionellen Therapie möglich ist. Diese Ergebnisse unterstützen ein insgesamt positives Nutzen-Risiko-Profil von Burosumab bei der Behandlung von Kindern mit XLH.

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit typischen kindlichen Infektionen (Pyrexie, Husten, Erbrechen und Diarrhoe) waren in der Burosumab-Gruppe größer als in der aktiven Kontrollgruppe. Diese Ereignisse waren in der Burosumab-Gruppe meist mit typischen Kinderinfektionen, wie zum Beispiel Nasopharyngitis und Otitis media assoziiert. Die Gründe für die Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen sind nicht vollständig geklärt. In der Literatur wird berichtet, dass erhöhte FGF23-Spiegel die Rekrutierung von Leukozyten begrenzen und eine Immunabwehr beeinträchtigen, indem sie die Aktivierung und Rekrutierung von Leukozyten-Integrin stören [74]. Da Burosumab FGF23 blockiert, wird angenommen, dass Patienten, die Burosumab erhalten, eine stärkere Immunantwort erfahren, die sich in erhöhtem Auftreten von Symptomen widerspiegelt. Ebenfalls war die Inzidenz von Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten in der Burosumab-Gruppe im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe erhöht. Dies kann durch eine erhöhte Wachstumsrate in der Burosumab-Gruppe erklärt werden, da Kinder Schmerzen in den Beinen als „Wachstumsschmerzen“ erfahren [75]. Kopfschmerzen ist ein unerwünschtes Ereignis, welches in der Gruppe mit Burosumab-behandelten Patienten häufiger auftrat (Burosumab-Gruppe: 28 % (8/29); Aktive Kontrollgruppe: 16 % (5/32)). In der Burosumab-Gruppe traten Kopfschmerz-Ereignisse oft von Begleiterkrankungen begleitet, bei denen Kopfschmerzen ein Symptom war (z.B. Infektionen, Pyrexie, Erbrechen, Zahnschmerzen und Bauchschmerzen).

## **Zusammenfassung**

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Insbesondere verbessert Burosumab die Rachitis-Symptomatik und somit die Knochen- und Gelenkdeformationen sowie die daraus resultierenden Schmerzen. Auch zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Entwicklung und der Dysregulation sowohl von der Phosphat- als auch Vitamin-D-Homöostase. Gleichzeitig erscheint Burosumab als gut verträglich.

### **1.3 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **1.3.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Erstmalig wurden mit der Zulassungsstudie UX023-CL301 von Burosumab Patienten mit XLH im Alter von 1 – 12 Jahren untersucht. Da es sich bei Burosumab um eine bedingte Zulassung (*conditional marketing authorisation*) handelt, konnten zum Zeitpunkt des 15.04.2018 zur Beurteilung von Burosumab nur Unterlagen im Dossier eingereicht werden, die nicht der Evidenzstufe I b (RCT) sondern Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen.

Bei den zulassungsrelevanten Studien, die im Dossier vom 15.04.2018 dargestellt wurden, handelt es sich um zwei einarmige, offene Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205), die die Behandlung von XLH-erkrankten Kindern mit Burosumab untersuchen. Im Rahmen der Zulassung von Burosumab wurden zur Beurteilung der Ergebnisse der UX023-CL201-Studie Ergebnisse aus einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie (UX023-CL002) herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D bei Kinder im Alter von 5 – 14 Jahren mit XLH zu untersuchen. Gleichzeitig diente sie im Rahmen der Zulassung von Burosumab als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie UX023-CL201 (Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren).

Tabelle 1-39: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Endpunktkategorie	Endpunkt	UX023-CL205 <sup>a</sup>	UX023-CL201	UX023-CL301 <sup>a</sup>
Mortalität	Mortalität	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Morbidität	<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</i>	X	X	X
	<i>Rickets Severity Total Score (RSS)</i>	X	X	X
	Stehhöhe/Liege­länge [Z-Score, Prozentsatz]	X	X	X
	6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) [m]	- <sup>c</sup>	X	X
	Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI)	-	X	-
	<i>Faces Pain Scale – Revised (FPS-R)</i>	- <sup>c</sup>	-	X
	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility und Fatigue Domain Score</i>	- <sup>c</sup>	-	X
	Serumphosphat [mg/dl]	X	X	X
	1,25-Dihydroxyvitamin D [pg/ml]	X	X	X
	Alkalische Phosphatase (ALP) [U/l]	X	X	X
	Phosphatresorption (TmP/GFR) [mg/ml]	-	X	X
Lebensqualität	<i>Short Form 10 (SF-10)</i>	- <sup>c</sup>	X	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Todesfälle	X	X	X

X: Endpunkt wurde erhoben. – Endpunkt wurde nicht erhoben.  
<sup>a</sup> Es werden nur die Ergebnisse der ersten 40 Wochen berichtet. Die Daten der 64. Woche sind noch nicht abgeschlossen.  
<sup>b</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  
<sup>c</sup> Aufgrund des Alters der Kinder, die in die Studie UX023-CL205 aufgenommen wurden, war die Durchführung und somit Erhebung dieser Endpunkte nicht möglich.

Bei den genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante Endpunkte. Die dargestellten Endpunkte der zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien und der aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie der XLH-erkrankten Kinder decken sich weitgehend. Abweichungen liegen daran, dass die Erhebung der Endpunkte wie Gehfähigkeit, Fragebögen der funktionellen Behinderung, Schmerz und Lebensqualität (POSNA-PODCI, PROMIS, FPS-R, 6MWT oder SF-10) für Kleinkinder im Alter von 1 – 4 Jahren nur bedingt oder gar nicht möglich ist. Die Mobilität- und Schmerzuntersuchung erfolgte in der Studie UX023-CL201 mit Hilfe des pädiatrischen POSNA-PODCI-Fragenbogens.

### **1.3.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>) ist zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen [76]. Bisher gibt es noch keine kausale und ausreichend wirksame Therapie für diese Patienten. Burosumab ist daher das erste Arzneimittel, das speziell für Patienten mit XLH entwickelt wurde und direkt an der Ursache, dem genetisch bedingten Phosphatverlust, ansetzt.

Zur Beurteilung der Behandlung bei Kindern mit XLH wurden die Daten der zulassungsrelevanten Studien, die zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung standen, dargestellt. Im Rahmen des Dossiers vom 15.04.2018 wurden weitere Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH eingereicht. Dabei handelt es sich um zwei einarmige, offene Studien (UX023-CL201, UX023-CL205) und eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (UX023-CL002), die bereits zur Zulassung für einen historischen Vergleich herangezogen wurde. Alle drei Studien haben zusammen die bedingte Zulassung von Burosumab begründet.

Die Ergebnisse der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 stehen nun zur Verfügung und werden hiermit, wie bereits bei der G-BA Beratung vom 08.11.2017 empfohlen, mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht.

In die Studie UX023-CL205 wurden Kinder mit XLH im Alter von 1–4 Jahren eingeschlossen. Bei der UX023-CL201 handelt es sich um XLH-Patienten im Alter von 5–12 Jahren. Die hier dargestellten Ergebnisse der aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Kindern mit XLH im Alter von 1–12 Jahren. Im Folgenden werden die Ergebnisse der UX023-CL301 mit den Ergebnissen der Studien UX023-CL205 und UX023-CL201 gegenübergestellt.

Tabelle 1-40: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab für Patienten mit XLH

<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>	<b>UX023-CL205 (1 - 4 Jahre) Woche 40</b>	<b>UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 40</b>	<b>UX023-CL301 (1 - 12 Jahre) Woche 40</b>
	<b>MWD [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>	<b>MWD [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>	<b>Differenz<sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>
<b>Veränderung der Rachitis-Symptomatik</b>			
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>	2,33 [2,16; 2,51] < 0,0001 _b	1,72 [1,48; 1,96] < 0,0001 _b	1,14 [1,70; 2,14] < 0,0001 1,90 [1,28; 2,51]
<i>Responderanalyse des RGI-C Score</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	OR <sup>c</sup> : 39,14 [7,238; 211,656] < 0,0001 -
<i>Rickets Severity Scale (RSS) Score</i>	-1,73 [-2,03; -1,44] < 0,0001 -1,62 [-2,52; -0,71]	-1,17 [-1,70; -0,64] 0,0001 -1,26 [-1,86; -0,66]	-1,34 [-1,74; -0,94] < 0,0001 -1,69 [-2,29; -1,10]
<b>Wachstum</b>			
<i>Stehhöhe/Liegelänge (Z-Score)</i>	-0,20 [-0,46; 0,06] 0,1396 _b	0,17 [0,09; 0,25] < 0,0001 0,18 [-0,39; 0,75]	0,07 [-0,08; -0,21] 0,3507 _b
<b>Gehfähigkeit</b>			
<i>6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) [m]</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	32,68 [13,45; 51,91] 0,0009 0,46 [-0,12; 1,03]	41,52 [-0,60; 83,64] 0,0534 _b
<b>Schmerzerhebung</b>			
<i>POSNA-PODCI Sport und körperliche Funktion</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	8,74 [4,82; 12,66] < 0,0001 0,64 [0,07; 1,21]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
<i>POSNA-PODCI Schmerz und Wohlbefinden</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	7,37 [2,51; 12,22] 0,0029 0,53 [-0,04; 1,09]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
<i>PROMIS Schmerz-Domäne</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	-5,02 [-9,29; -0,75] 0,0212 -0,73 [-1,42; -0,03]
<i>PROMIS Mobilitäts-Domäne</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	2,68 [-0,52; 5,89] 0,1009 _b
<i>PROMIS Fatigue-Domäne</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	-3,25 [-7,86; 1,37] 0,1676 _b

<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>	<b>UX023-CL205 (1 - 4 Jahre) Woche 40</b>	<b>UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 40</b>	<b>UX023-CL301 (1 - 12 Jahre) Woche 40</b>
	<b>MWD [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>	<b>MWD [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>	<b>Differenz<sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert H'g [95 %-KI]</b>
<i>FPS-R</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	0,01 [-1,01; 1,04] 0,9778 _b
<b>Veränderung der biochemische Parameter</b>			
<i>Serumphosphat-Level</i>	0,31 [0,24; 0,39] < 0,0001 2,31 [1,28; 3,34]	0,30 [0,24; 0,36] 0,0001 2,27 [1,56; 2,98]	0,71 [0,52; 0,91] < 0,0001 1,83 [1,23; 2,44]
<i>1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level</i>	11,78 [5,26; 18,37] 0,0444 0,81 [-0,02; 1,63]	28,27 [16,43; 40,11] < 0,0001 1,48 [0,86; 2,09]	10,92 [0,27; 21,75] 0,0444 0,55 [-0,003; 1,11]
<i>Alkalische Phosphatase (ALP)</i>	-213,08 [-239,60; -186,55] < 0,0001 -1,37 [-2,24; -0,50]	-79,4 [-118,74; -40,06] 0,0003 -0,78 [-1,35; -0,22]	-96,97 [-138,10; -55,85] < 0,0001 -1,07 [-1,61; -0,53]
<i>Phosphatresorption (TmP/GFR)</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	0,37 [0,27; 0,47] < 0,0001 2,01 [1,32; 2,70]	1,33 [1,06; 1,61] < 0,0001 2,98 [1,98; 3,97]
<b>Lebensqualität</b>			
<i>Short Form-10 PHS</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	6,78 [1,33; 12,23] 0,0169 0,73 [0,16; 1,30]	4,59 [-2,10; 11,28] 0,1786 _b
<i>Short Form-10 PSS</i>	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben	1,28 [-1,98; 4,54] 0,4258 _b	2,84 [-1,68; 7,36] 0,2184 _b
<p>Statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Methodenteil</p> <p>MWD: Mittelwertdifferenz der Primäranalyse der gesamten Studienpopulation von Baseline zu Woche 40, [95 %-KI]: 95 %-Konfidenzintervall, H'g: Hedges'g</p> <p><sup>a</sup> Behandlungsdifferenz der Burosumab-Gruppe mit der aktiven Kontrollgruppe (orales Phosphat und aktives Vitamin D)</p> <p><sup>b</sup> H'g-Berechnung erfolgt nur, falls p &lt; 0,05</p> <p><sup>c</sup> Adjustierte Odds Ratio basierend auf dem <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell</p>			

## Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

### Veränderung der Rachitis-Symptomatik

Burosumab „heilte“ und reduzierte die Rachitis-Schwere, wie anhand von zwei unterschiedlichen Messmethoden beurteilt wurde: Bei der RGI-C-Methode wurde die „Heilung“ der Rachitis bzw. die Rachitis-Symptomatik untersucht, während die RSS-Methode die Rachitis-Schwere bzw. Verbesserung von Baseline zu Woche 40 untersuchte.

Die Verbesserung der Rachitis-Symptomatik wurde sowohl anhand der RGI-C- und RSS-Ergebnisse der zwei einarmigen Phase-II-Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) als auch die der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 bestätigt, welche statistisch signifikant und klinisch relevant waren. Der unadjustierte Vergleich der UX023-CL201-Studie mit der konventionellen Therapie der retrospektiven UX023-CL002-Beobachtungsstudie zeigte, dass die Behandlung mit Burosumab zu signifikanten und noch nicht zuvor erreichten Verbesserung der Rachitis-Symptomatik (RSS- und RGI-C-Methode) führte. Neben dem retrospektiven Vergleich (UX023-201 vs. UX023-CL002) wurde erstmalig durch die prospektive Studie UX023-CL301 ein Vergleich von Burosumab mit der aktiven Kontrolle im Hinblick auf die „Heilung“ der Rachitis in XLH-Patienten untersucht. Diese Studie zeigte mit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschieden in der RSS- und RGI-C-Methode zwischen den Behandlungsgruppen, dass Burosumab trotz Vergleich mit einer aktiven Therapie zu einer deutlichen Überlegenheit für die Heilung der Rachitis führt und bestätigt so die Ergebnisse des Zulassung-begründenden Vergleichs mit der historischen Kontrolle.

### *Stehhöhe/Liegelänge*

Die Analysen der Veränderung der Stehhöhe/Liegelänge (Z-Score) der drei zulassungsrelevanten Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301) zeigen durch die Burosumab-Behandlung ein Wachstum, welches in der UX023-CL201-Studie statistisch signifikant ist und auch im Vergleich zur retrospektiven Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie deutlich schneller war. In der UX023-CL301-Studie zeigten sich schnellere Wachstumszunahmen in der Burosumab-Gruppe im Vergleich zur aktiven Kontrolle. Die Unterschiede im Z-Score zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Wachstumsanalyse wurde durch die ungleichen Baseline-Z-Score-Werte gestört, wobei die Burosumab-Gruppe eine stärkere Beeinträchtigung des Wachstums zu Baseline zeigte.

### *Gefähigkeit*

Die Messung der Gefähigkeit wird ab einem Alter von 5 Jahren empfohlen. Aus diesem Grund wurde die Gefähigkeit in der Studie UX023-CL201 und UX023-CL301 mit Hilfe der 6MWT erhoben. Eine statistisch signifikante Verbesserung konnte in der UX023-CL201 bereits nach 40 Wochen gezeigt werden. Die Ergebnisse des 6MWT (Gesamtentfernung in Meter und Prozentsatz der vorhergesagten 6MWT basierend auf normativen Werten) in der UX023-CL301 zeigten eine Erhöhung in der Burosumab-Gruppe, jedoch nicht in der aktiven Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant, da die Analyse durch abweichende Baseline-Werte der Behandlungsgruppen beeinträchtigt wurde.

### *Schmerzerhebung*

Die Erhebung des Schmerzes wurde in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL301 mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Der POSNA-PODCI-Fragebogen diente in der UX023-CL201-Studie zur Messung der funktionellen Behinderung und des Schmerzes. Gegenüber den Ausgangswerten zeigten Patienten dieser Studie UX023-CL201 signifikante Verbesserungen auf der Skala „Sport und körperliche Funktion“ und „Schmerz und Wohlbefinden“. In der aktiv kontrollierten Burosumab-Studie UX023-CL301 wurde der PROMIS-Fragebogen zur Ermittlung des Schmerzempfindens, der Körperfunktion und des Ermüdungsempfindens bei Patienten ab einem Alter von 5 Jahren verwendet. Dabei zeigte

sich zu Beginn, dass die Studienteilnehmer im Gegensatz zu gesunden Kindern (standardisierter Mittelwert von 50) eine deutlich beeinträchtigte Körperfunktion aufweisen. Obwohl in der Burosumab-Gruppe zu Baseline über mehr Schmerzen als in der aktiven Kontrollgruppe berichtet wurde, wurden in Woche 40 weniger Schmerzen berichtet als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Der FPS-R Schmerzfragebogen, der ebenfalls in der UX023-CL301 erhoben wurde, zeigte keine merklichen Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen. Aus der retrospektiven Studie UX023-CL002 geht hervor, dass Patienten, die mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden unter solchen Schmerzen leiden, dass eine Schmerzmedikation erforderlich ist.

#### *Veränderung der biochemischen Parameter*

Burosumab ist die erste, kausale Therapie zur Behandlung der XLH, die die zugrunde liegende Pathophysiologie der FGF23-induzierten Hypophosphatämie verbessert. In den zwei einarmigen Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) konnte gezeigt werden, dass sich durch die Burosumab-Behandlung die Serumphosphat-Level, der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel, die Alkalische Phosphatase und die renale Phosphatresorption (TmP/GFR) regulieren und sich im altersspezifischen Normbereich einstellen. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die aktiv kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL301. Hier konnte eine schnelle Normalisierung des Serumphosphat-Levels in der Burosumab-Gruppe erreicht werden, während bei der aktiven Kontrollgruppe nur ein kleiner Anstieg der Serumphosphat-Spiegel beobachtet wurde, die jedoch ausschließlich durch die orale Einnahme von Phosphat resultieren. Ebenfalls konnten statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede der Behandlungsgruppen in den Endpunkten 1,25-Dihydroxyvitamin-D, Alkalische Phosphatase und renale Phosphatresorption gezeigt werden, welche in der Burosumab-Gruppe jeweils auf das Erreichen der Normwerte zurückzuführen sind.

#### *Zusammenfassung Morbidität*

Burosumab war in allen drei Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301) gegenüber der historischen Kontrolle und der aktiven Kontrolle mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D bei der „Heilung“ der Rachitis-Symptomatik deutlich überlegen. Die Verbesserung der Rachitis-Symptomatik konnte bereits durch den Vergleich der Burosumab-Studie UX023-CL201 mit der retrospektiven Langzeitstudie mit einer konventionellen Therapie gezeigt werden. Hier konnte auch eine Wirksamkeit der aktiven Kontrolle beobachtet werden. Somit wurde die Wirksamkeit von Burosumab im Vergleich zu einer wirksamen Behandlung (konventionelle Therapie) in der aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 gezeigt.

Burosumab ist die erste kausale Therapie zur Behandlung der XLH. Durch die Studie UX023-CL301 konnte bestätigt werden, dass im Gegensatz zur Burosumab-Behandlung eine konventionelle Therapie ausschließlich die Dysregulation ausgleicht, jedoch den pathologischen renalen Phosphatverlust weder verringert noch beeinflusst. In den Burosumab-Studien konnte durchweg gezeigt werden, dass Burosumab den pathophysiologischen Defekt der XLH aufhebt, den Serumphosphat-Spiegel normalisiert und dadurch die Rachitis-Symptomatik verbessert und folglich das Wachstum, die Gehfähigkeit, die Mobilität normalisiert und Schmerzen reduziert. Diese Effekte konnten durch die UX023-CL301-Studie bei Kindern mit XLH reproduziert werden, die die meiste Zeit ihres Lebens mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden.

## Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL301, da der pädiatrische SF-10-Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren geeignet ist. Die mittleren Änderungen der Lebensqualität in der einarmigen Studie UX023-CL201 zeigten eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktion unter der Burosumab-Behandlung, während der psychosoziale Score unverändert blieb. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der UX023-CL301-Studie. Hier blieben die Werte beider Behandlungsgruppen in der psychosozialen Komponente unverändert. Die körperliche Funktion verbesserte sich in der Burosumab-Gruppe deutlicher als in der aktiven Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Morbiditätseindpunkten (UX023-CL201: POSNA-PODCI Sport und körperliche Funktion, Schmerz und Wohlbefinden und 6MWT); UX023-CL301: PROMIS *Physical Function Mobility* und 6MWT) und deuten darauf hin, dass die Burosumab-Behandlung einen höheren Grad an Verbesserungen der Morbidität und der somit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität erzielt.

## Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

Tabelle 1-41: Übersicht der unerwünschten Ereignisse ( $\geq 20\%$ ) in beiden Behandlungsgruppen der UX023-CL301 verglichen mit den Burosumab-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205

Preferred Term	Phase-III-Studie UX023-CL301		Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023- CL205 <sup>a</sup>
	Aktive Kontrolle (N = 32) n (%)	Burosumab (N = 29) n (%)	Burosumab (N = 65) n (%)
Pyrexia <sup>b</sup>	6 (18,8)	15 (51,7)	31 (47,7)
Reaktion an der Injektionsstelle <sup>b</sup>	0 (0,0)	13 (44,8)	38 (58,5)
Husten	6 (18,8)	12 (41,4)	42 (64,6)
Arthralgie	7 (21,9)	11 (37,9)	25 (38,5)
Erbrechen <sup>b</sup>	8 (25,0)	11 (37,9)	31 (47,7)
Nasopharyngitis	13 (40,6)	10 (34,5)	29 (44,6)
Schmerzen in den Extremitäten <sup>b</sup>	9 (28,1)	10 (34,5)	27 (41,5)
Kopfschmerzen <sup>b</sup>	5 (15,6)	8 (27,6)	39 (60,0)
Zahnabszess <sup>b</sup>	3 (9,4)	7 (24,1)	11 (16,9)
Diarrhoe	2 (6,3)	7 (24,1)	20 (30,8)
Vitamin-D-Verringerung <sup>bc</sup>	1 (3,1)	7 (24,1)	21 (32,3)

<sup>a</sup> Die Auswertung beinhaltet die 64-Wochen-Daten der Studie UX023-CL201 (Patienten aus beiden Behandlungsregimen) und die Daten der UX023-CL205-Studie bis Woche 40.

<sup>b</sup> Die unerwünschten Ereignisse sind in der *United States Prescribing Information* (USPI) von April 2018 gelistet [77].

<sup>c</sup> Vitamin-D-Verringerung enthält: Vitamin D-Mangel, Serum 25-Hydroxycholecalciferol und Vitamin D Verringerung.

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames, gut verträgliches und sichereres Arzneimittel zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischen Nachweis einer

Knochenerkrankung. Sowohl in den beiden Phase-II-Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) als auch in der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie ergaben sich aus der Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UEs) keine signifikanten Sicherheitsbedenken. In allen drei Studien wurde weder ein Therapie-/Studienabbruch noch Todesfall aufgrund von UEs berichtet.

Da Ergebnisse zur Sicherheit der Burosumab-Behandlung zum Teil aus zwei einarmigen Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) stammen, werden die UEs aufgrund des fehlenden Kontrollarms lediglich berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Husten, Pyrexie, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Rhinorrhoe, Diarrhoe und Streptokokkenpharyngitis. Diese genannten UEs waren leicht oder moderat ausgeprägt. Als typisch in einer pädiatrischen Population werden UEs angesehen wie Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. In der aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 traten in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls die häufig berichteten UEs auf, die in den einarmigen Studien beobachtet wurden. Mit Ausnahme der Reaktion an der Injektionsstelle waren diese UEs typisch für eine pädiatrische Population oder ein häufiges Symptom der XLH-Erkrankung. Alle genannten Ereignisse waren mild oder moderat ausgeprägt, außer die UEs nach Grad 3 (4 in der Burosumab-Gruppe, 2 in der aktiven Kontrollgruppe). Diese Vorkommnisse wurden von den Prüfern als nicht therapie-assoziiert angesehen, mit Ausnahme eines Ereignisses Arthralgie von Grad 3 in der Burosumab-Gruppe. Es wurden keine Änderungen bei der Verabreichung der Burosumab-Therapie auf dieses Ereignis durchgeführt.

Die häufigsten therapieassoziierten UEs in den drei zulassungsrelevanten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle, welche nur leicht ausgeprägt und gut zu behandeln waren. Eine Reaktion an der Injektionsstelle ist eine bekannte und zu erwartende Folge einer subkutanen Verabreichung von Proteintherapeutika (Antikörpertherapeutika). Die Ausprägung dieser UEs an der Injektionsstelle waren in den meisten Fällen mild oder moderat (UX023-CL301: 1 Patient mit Ausschlag an der Injektionsstelle (Grad 2: moderat)) und wurden von den Prüfern als allgemeine lokale Reizung und nicht als schwere Überempfindlichkeitsreaktion angesehen. Die Dauer der meisten Reaktionen an der Injektionsstelle betragen etwa ein bis zwei Tage.

Im Vergleich zur historischen Kontrolle UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie (orales Phosphat und aktives Vitamin D) wurde in den Burosumab-Studien kein Ereignis berichtet, bei dem der Serumphosphat-Spiegel über der Norm lag (3,2 bis 6,1 mg/dl [78-80]). Nierenschalluntersuchungen waren in den meisten Fällen in beiden Behandlungsarmen der Studie UX023-CL301 bei einem Untersuchungszeitraum von 40 Wochen unauffällig (Burosumab-Gruppe: 93 %, Aktive Kontrollgruppe: 81 %). Ebenfalls wurden keine klinisch bedeutsamen Erhöhungen von Nephrokalzinose-Werte beobachtet. Hervorzuheben ist, dass unter der Therapie mit Burosumab die Folgeerkrankungen wie eine Nephrokalzinose und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, die häufig durch eine konventionelle Therapie auftreten, ausbleibt.

### *Abschließende Bewertung*

XLH ist eine chronische und genetisch bedingte Erkrankung des Skelettstoffwechsels. Durch den Überschuss an FGF23 kommt es zu einem renalen Phosphatverlust, welcher zu Hypophosphatämie führt und verhindert, dass die Epiphysen (Wachstumsplatten) bei pädiatrischen Patienten mineralisieren und sich normal entwickeln. Die Folgen sind Kleinwuchs, schwere Knochendeformationen, Mobilitätseinschränkungen und Schmerzen. Dadurch, dass die Knochendeformationen auf Lebzeiten in der Pubertät fixiert werden, ist eine frühzeitige wirksame Behandlung der XLH dringend notwendig, um die Anhäufung der

Knochendeformationen und starken körperlichen Beeinträchtigungen zu verzögern/verhindern.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Burosumab durch seinen Wirkmechanismus die Phosphathomöostase normalisiert und somit die damit verbundenen weiteren Stoffwechselkreisläufe wie die des Calciums und Vitamin Ds beeinflusst und ebenfalls normalisiert. Ebenfalls scheint die Niere durch die Normalisierung des pathologischen Phosphatverlusts entlastet und Folgeerkrankungen, wie Nierenschäden und Nephrokalzinosen, die häufig bei einer konventionellen Therapie beobachtet werden, bleiben aus. Daher hat die Burosumab-Behandlung ein besseres Sicherheitsergebnis als die Behandlung mit einer konventionellen Therapie. Die Ergebnisse unterstützen den Zusatznutzen von Burosumab hinsichtlich der besseren Wirksamkeit bei ähnlichen Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung von Kindern mit XLH.

#### *Medizinischer Zusatznutzen von Burosumab*

Der medizinische Zusatznutzen von Burosumab wurde bereits im Dossier vom 15.04.2018 durch die Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 dargelegt. Bestätigt wurden diese Ergebnisse mit den hier dargestellten Ergebnissen der randomisierten und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301. In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Es handelt sich bei der Burosumab-Behandlung um eine bisher noch nicht erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik (Kleinwuchs, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Mobilitäts- und Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen, geringere Lebensqualität). Die unerwünschten Ereignisse zeigen keine auffälligen unerwünschten Ereignisse und ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D, die schwerwiegende Nebenwirkungen wie Nierenschäden, Nephrokalzinose und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zur Folge haben kann. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar und behandelt somit die zugrunde liegende Pathophysiologie der FGF23-induzierten Hypophosphatämie. Aufgrund der raschen Normalisierung der Mineral- und Vitamin-Dysregulation und der damit verbundenen normalisierten Knochenmineralisierung kommt es zur Rückbildung skelettaler Veränderungen der Knochen und Gelenkschmerzen. Die Lebensqualität durch die Verringerung der Schmerzen und Bewegungs-/Mobilitätseinschränkungen steigt deutlich an. Die Initiierung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative (eine der Voraussetzungen für die Teilnahme am Arzneimittel-Härtefallprogramm) und zeigt, dass Burosumab eine erhebliche Versorgungslücke geschlossen hat. Der im Dossier vom 15.04.2018 geforderte beträchtliche Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung der XLH wurde eindrucksvoll durch die Studie UX023-CL301 bestätigt.

## Referenzliste

1. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.2.2018 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "CRYSVITA - Burosumab" gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR) von Crysvita (Dokument vom 14. Dezember 2017). [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004275/WC500245539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf).
3. European Medicinal Agency (EMA) (2018): Conditional marketing authorisation (requirements). [Zugriff: 22.07.201]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000925.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp).
4. European Medicinal Agency (EMA) (2017): Press release: New medicine for rare bone disease - Crysvita, a medicine for the treatment of X-linked hypophosphataemia, recommended for conditional approval. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/12/news\\_detail\\_002874.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002874.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
5. Paul-Ehrlich Institut (14.07.2017): Bestätigte Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms gemäß § 4 Abs. 1 Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). Langen.
6. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): Arzneimittel-Härtefallprogramme / Compassionate Use (Voraussetzungen der Arzneimittel-Härtefallverordnung). [Zugriff: 26.07.2018]. URL: [https://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/compassionate-use-node.html;jsessionid=274B05D0C87DAD940195476ECFDB7072.1\\_cid329#doc3266410bodyText2](https://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/compassionate-use-node.html;jsessionid=274B05D0C87DAD940195476ECFDB7072.1_cid329#doc3266410bodyText2).
7. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. [Zugriff: 01.03.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-008l\\_S1\\_Hereditaere\\_hypophosphataemische\\_Rachitiden\\_2016-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf).
8. Haffner D, Waldegger S (2016): Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Denis F. Geary, Schaefer F: Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.
9. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
10. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocrine connections; 3(1):R13-30.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Methodenpapier Version 5.0. [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
12. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2014/11/WC500177183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf).
13. Kyowa Kirin GmbH (2018): Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm (Stand: 26.02.2018).

14. Haffner D (2017): Störungen des Calciums- und Phosphatstoffwechsels, Erkrankungen der Knochen und Gelenke. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: [http://kinderklinik.med.uni-rostock.de/fileadmin/Kliniken/ukj/Bilder/Stoerungen\\_des\\_Knochenstoffwechsels\\_im\\_Kindes-\\_und\\_Jugendalter.pdf](http://kinderklinik.med.uni-rostock.de/fileadmin/Kliniken/ukj/Bilder/Stoerungen_des_Knochenstoffwechsels_im_Kindes-_und_Jugendalter.pdf).
15. Schnabel D (2013): Genetische Störungen der Knochenmineralisation. In: Burckhardt P: Osteologie des Kindes- und Jugendalters. Schattauer.
16. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Validation of the Rickets Severity Scale (RSS) and Radiographic Global Impression of Change Scale (RGI-C) for the Assessment of Rickets in Children with X-Linked Hypophosphatemia.
17. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RGI-C Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).
18. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Ultragenyx RSS Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017).
19. Ultragenyx pharmaceutical (2017): EMA responses to the Day 120 (LoQ): 2.2 Qualification and Validation of the RSS and RGI-C Scoring Systems.
20. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. American Society for Bone and Mineral Research; 27(7):1381–8.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Asfotase alfa (Strensiq®) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Asfotase alfa. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Asfotase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf).
22. Bruininks R, Bruininks B (2011): BOT™-2: Bruininks-Osteretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; Gross Motor Record Form. NCS Pearson, Inc.
23. Bruininks R, Bruininks B (2005): BOT™-2: Bruininks-Osteretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; Manual. PsychCorp;
24. Deitz JC, Kartin D, Kopp K (2007): Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Phys Occup Ther Pediatr; 27(4):87-102.
25. Ultragenyx pharmaceutical (2014): Clinical Evaluator User Manual Version 1.1 (20 June 2014), Protocol: UX023-CL201: Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
26. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Study Protocol: UX023-CL201: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
27. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL201: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
28. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriner's Hospitals (2005): For Protocol UX023-CL201 (Ultragenyx Version 1.0 with headers/footers): POSNA-PODCI Pediatric Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for children 2 - 10 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Child Outcomes Instrument.
29. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriner's Hospitals (2005): For Protocol UX023-CL201 (Ultragenyx Version 1.0 with headers/footers): POSNA-

- PODCI Adolescent (parent reported) Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for adolescents 11 - 18 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Adolescent Outcomes Instrument.
30. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriners' Hospitals (2005): POSNA-PODCI Adolescent (to be completed by the parent for adolescents 11 - 18 years old) Outcomes Questionnaire based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/ Adolescent Outcomes Instrument.
  31. American Academy of Orthopaedic Surgeons®; Pediatric Orthopaedic Society of North America; American Academy of Pediatrics; Shriners' Hospitals (2005): POSNA-PODCI Pediatric Outcomes Questionnaire (to be completed by the parent for children 2 – 10 years old) based on the Version 2.0 Pediatrics-Parent/Child Outcomes Instrument (Appendix 3).
  32. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Patient-Reported Outcome Measures: Clinical Outcome Assessment Dossier: POSNA-PODCI, PROMIS®, FPS-R and 6MWT for Pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (Version: 5.0, Last Updated: 6 July 2017).
  33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 25.07.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Burosumab-D-349.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab-D-349.pdf).
  34. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ (1998): The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop; 18(5):561-71.
  35. Kyowa Kirin GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Burosumab (Crysvita®); X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH); Modul 4A vom 27.03.2018. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2391/2018-03-27\\_Modul4\\_Burosumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2391/2018-03-27_Modul4_Burosumab.pdf).
  36. Kyowa Kirin - G-BA (2018): Emailverlauf der Rückfrage an den G-BA vom 25 Juli 2018.
  37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-MutzeV Beratungsanforderung 2017-B-176.
  38. Ehrstedt C, Rydell AM, Gabert Hallsten M, Stromberg B, Ahlsten G (2018): Cognition, health-related quality of life, and mood in children and young adults diagnosed with a glioneuronal tumor in childhood. Epilepsy Behav; 83:59-66.
  39. Morinville VD, Lowe ME, Elinoff BD, Whitcomb DC (2007): Hereditary pancreatitis amlodipine trial: a pilot study of a calcium-channel blocker in hereditary pancreatitis. Pancreas; 35(4):308-12.
  40. Ramanuj PP, Granerod J, Davies NW, Conti S, Brown DW, Crowcroft NS (2014): Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. PLoS One; 9(7):e103496.
  41. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. (2017): UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. Mol Genet Metab; 120(4):370-7.
  42. QualityMetric Incorporated (2005): For Protocol UX023-CL201: Questionnaire SF-10™ Health Survey for Children 2001,.
  43. European Medicinal Agency (EMA) (2008): CHMP Assessment report for sovrima, International Nonproprietary Name: idebenone, Procedure No. EMEA/H/C/000908 [Zugriff: 25.07.2018]. URL:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000908/WC500070576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000908/WC500070576.pdf).
44. European Medicinal Agency (EMA) (2014): CHMP assessment report Tacleer, International non-proprietary name: Bosentan, Procedure No. EMEA/H/C/000401/II/0066. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000401/WC500184279.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000401/WC500184279.pdf).
  45. Saris-Baglana R, DeRosa M, Raczek A (2006): Development, Validation, and Norming of the SF-10 for Children of Health Survey. *Quality of Life Research*; 15(S1):A-145.
  46. Saris-Baglana R, DeRosa M, Raczek A, Bjorner J, Ware J (2007): The SF-10TM Health Survey for Children: A User's Guide. *Quality Metric Incorporated* 235-74.
  47. Ultragenyx pharmaceutical (2017): For Protocol UX023-CL201: Anthropometry/Growth and 6MWT Questionnaire Version 1.2 (18 October 2017).
  48. Buikstra JA, Ubelaker DH (1994): Standards for Data Collection from Human Skeletal Remains. *Arkansas Archeological Survey Research Series*: Fayetteville, Arkansas.
  49. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (2018): Submission Abstract #85983: REAL WORLD EVIDENCE OF HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIA IN GERMANY – ANALYSIS OF GERMAN SHI CLAIMS DATA FOR PEDIATRIC PATIENTS. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ispor.confex.com/ispor/euro21/research/papers/index.cgi?username=85983&password=145448>.
  50. Mcon-Mannheim (2018): Emailbestätigung zur Einreichung des Abstracts: REAL WORLD EVIDENCE OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH) IN GERMANY: ANALYSIS OF GERMAN STATUTORY HEALTH INSURANCE (SHI) CLAIMS DATA FOR PEDIATRIC PATIENTS (ID15263) zum 17. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung in Berlin.
  51. Kyowa Kirin GmbH (2018): Statistische Nachberechnung der Studie UX023-CL201 Konfidenzintervall, p-Wert und Hedges'g
  52. Ultragenyx pharmaceutical (2015): Clinical study protocol amendment: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
  53. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Clinical Study Interim Report UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH)
  54. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Statistical Analysis Plan: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
  55. American Thoracic Society (2002): American Thoracic Society (ATS) Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test (Appendix 13). *Am J Respir Crit Care Med*; 166:111-7.
  56. Ultragenyx pharmaceutical (2014): For Protocol UX023-CL201: Clinical Evaluator Training Certificate V1.0 16 June 2014.
  57. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC (2000): Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*; 46(3):132-9.
  58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Asfotase alfa. [Zugriff: 08.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Asfotase-alfa\\_D-188\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf).

59. Broderick JE, DeWitt EM, Rothrock N, Crane PK, Forrest CB (2013): Advances in Patient-Reported Outcomes: The NIH PROMIS((R)) Measures. EGEMS (Wash DC); 1(1):1015.
60. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B (2001): The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain; 93(2):173-83.
61. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. (2011): Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Nephrol; 26(2):223-31.
62. Kyowa Kirin GmbH (2018): Statistische Nachberechnung der Studie UX023-CL301: Standardabweichung, Standardfehler, p-Wert und Hedges'g.
63. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH), CT (NCT02915705). Stand des Eintrags: 06.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02915705>
64. Ultragenyx Pharmaceuticals (2016): UX023-CL301 - X-linked Hypophosphatemia (XLH), EU-CTR (2016-000600-29). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000600-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29)
65. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH), WHO ICTRP (NCT02915705). Stand des Eintrags: 16.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915705>
66. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH), Pharmnet.Bund (2016-000600-29 ). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
67. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, CT (NCT03233126). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03233126>
68. Kyowa Hakko Kirin Co, Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO (NCT03233126). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233126>
69. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2018): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173614). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173614>
70. Ultragenyx pharmaceutical (2018): Clinical Study Report UX023-CL301: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
71. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. (2007): Six-minute walk test in children and adolescents. The Journal of pediatrics; 150(4):395-9, 9 e1-2.

72. Thissen D, Liu Y, Magnus B, Quinn H, Gipson DS, Dampier C, et al. (2016): Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS pediatric measures using the scale-judgment method. *Qual Life Res*; 25(1):13-23.
73. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, et al. (2004): FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun*; 314(2):409-14.
74. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstadt HJ, Meersch M, et al. (2016): FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest*; 126(3):962-74.
75. Evans AM (2008): Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *J Foot Ankle Res*; 1(1):4.
76. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
77. Ultragenyx pharmaceutical (April 2018): United States Prescribing Information (USPI) CRYSVITA (Burosumab). [Zugriff: 13.07.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf).
78. Hagemann O (2016): Laborlexikon. [Zugriff: 24.04.2017]. URL: [http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Parathormon\\_intakt.htm](http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Parathormon_intakt.htm).
79. Sinha P, Poland J, Ziervogel G (2004): Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: [https://www.spitta.de/fileadmin/tt\\_news/shop/pdf/laborbefunde/DEMOLBV10.pdf](https://www.spitta.de/fileadmin/tt_news/shop/pdf/laborbefunde/DEMOLBV10.pdf).
80. Tiller F-W, Stein B (2012): Labordiagnostische Praxis. Landsberg: ecomed Medizin.

## Anhang: Consort Statement UX023-CL301

Tabelle 1-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL301 nach CONSORT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Bewertung von Burosumab im Vergleich zur der aktiven Kontrolle (orales Phosphat/aktives Vitamin D) in Bezug auf die Verbesserung der Rachitis-Symptomatik bei Kindern im Alter von 1 – 12 Jahren mit XLH.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte (Phase 3) Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf subkutane Behandlung mit Burosumab oder per oralen Einnahme von oralem Phosphat/aktiven Vitamin D (aktive Kontrolle). Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines von einem unabhängigen Drittanbieter entwickelten Randomisierungsplan über ein Interaktives Web-Response-System (IWRS). Die Randomisierung wurde nach Rachitis-Schweregrad, Alter und Region stratifiziert.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening-Untersuchung inkl. Wash-out-Phase, in der die Kinder die Behandlung mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D für 7 Tage abbrechen, einer 64-wöchigen (Woche 0 - 64) Behandlungsphase und einer 96-wöchigen erweiterten Behandlungsphase (Woche 160).</p> <p><u>Behandlungsphase Burosumab (Woche 0 – 64):</u></p> <p>Die Initialdosis von Burosumab war 0,8 mg/kg KG alle 2 Wochen s.c.</p> <p>Die Dosis konnte auf 1,2 mg/kg KG basierend auf den Nüchtern-Serumphosphatwert erhöht werden.</p> <p><u>Behandlungsphase aktive Kontrolle (Woche 0 – 64):</u></p> <p>Mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat und aktiven Vitamin D. Aufgrund der Variabilität der Dosen und Einnahmezeiten erfolgt eine patientenindividuelle Gabe nach Ermessen des Arztes.</p> <p>Zu Verfügung gestellte Leitlinien:  <b>EU-Leitlinie:</b> Orales Phosphat 45 – 70 mg/KG/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen und Alfacalcidol 1 – 2 µ/Tag 1 x täglich  <b>US-Leitlinie:</b> Orales Phosphat 20 – 40 mg/KG/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen und Calcitriol 20 – 30 ng/KG/Tag in 2–3</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geteilten täglichen Dosen</p> <p>Die Behandlung mit Alfacalcidol oder Calcitriol erfolgt basierend auf klinischen Parametern.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das Original-Studienprotokoll ist auf den 04. April 2016 datiert.</p> <p><u>Amendment 1 (Global) datiert auf den 03. November 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Treatment Extension Periode wurde für Studienteilnehmer in Europa, USA, Kanada und Australien erweitert. Für Studienteilnehmer aus Japan und Korea ist das Studienende nach Woche 64 (finale Dosis Burosumab zu Woche 62); Patienten in diesen Ländern werden in eine separate klinische Studie mit Burosumab aufgenommen oder erhalten Burosumab über einen anderen Weg. Für Patienten in Europa, den USA, Kanada und Australien besteht die Studie aus der Behandlungsdauer (64 Wochen) und der Behandlungsverlängerungsphase (bis zu 76 Wochen) für eine Gesamtbehandlungsdauer von bis zu 140 Wochen. Für Patienten in Europa und Australien endet die Behandlungserweiterungsperiode im September 2018; Die Patienten werden in separate klinische Studien mit Burosumab aufgenommen oder erhalten Burosumab über einen anderen Weg. Für Patienten in den USA und Kanada endet die Behandlungserweiterungsphase im September 2018 bzw. Juni 2019, wenn erwartet wird, dass kommerziell verfügbares Burosumab zur Verfügung steht; Die Patienten erhalten kommerzielles Burosumab oder erhalten Burosumab über einen anderen Weg. Die Gesamtdauer der Behandlung in dieser Studie für Patienten in Europa, den USA, Kanada und Australien variiert je nach dem Anfangsdatum der Studieneinschreibung; Woche 140 wird jedoch nicht überschritten.</li> <li>• Behandlung im Zeitraum der Behandlungserweiterung (nur in Europa, den USA, Kanada und Australien): Nach Abschluss der 64-wöchigen Behandlungsphase werden die Patienten, die zu Burosumab randomisiert wurden, die Behandlung mit Burosumab fortsetzen; Patienten, die nach Randomisierung einer aktiven Kontrolle unterzogen wurden, konnten zu der Burosumab-Behandlungsgruppe mit der Anfangsdosis/Behandlungsschema wechseln. Patienten in der aktiven</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontrollgruppe brechen die Behandlung nach der 64. Woche ab. Nach der Wash-out-Phase (oralen Phosphats/aktiven Vitamin D) konnte die erste Dosis von Burosumab zu Woche 66 appliziert werden.</p> <p>Auswahl der Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Einschlusskriterium # 4 wurde auf "Serumkreatinin unter dem altersadjustierten oberen Normalgrenzwert" revidiert.</li> <li>• Das Einschlusskriterium # 6 wurde überarbeitet, um anzuzeigen, dass die konventionelle Therapie "... 7 Tage vor der Randomisierungs-Visite" und nicht "... vor der Screening-Visite" abgebrochen werden sollte.</li> <li>• Das Einschlusskriterium # 10 wurde aktualisiert, um sexuell aktive männliche Studienteilnehmer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter für die Dauer der Studie plus 12 Wochen nach Beendigung der Studie zu zwingen, ein Kondom mit Spermizid oder eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (statt 2 Methoden) zu verwenden.</li> <li>• Ausschlusskriterium # 1 wurde überarbeitet, um zu spezifizieren, dass Tanner-Stadium 4 oder höher durch körperliche Untersuchung in einem der folgenden Fälle beurteilt wird: Genitalien, Brust- oder Schamhaare.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium # 7 wurde in den ersten 40 Wochen der Studie auf "Geplante orthopädische Chirurgie einschließlich Osteotomie, Implantation oder Entfernung von Klammernahtgeräten (staples), 8-Platten oder andere orthopädische Hardware korrigiert.</li> <li>• Zusätzliche Urin-Schwangerschaftstests bei Frauen, die Burosumab erhielten, die die Menarche erreicht hatten (Visiten in Wochen 52, 76, 88, 100, 112, 124 und 140)</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass für alle Studienteilnehmer eine zulässige Abweichung von <math>\pm 3</math> Tagen für jede Visite (mit Ausnahme der Screening- und Sicherheits-Follow-up-Visite) erlaubt ist. Weiterhin wurde klargestellt, dass die Burosumab-Applikation frühestens 8 Tage nach der letzten verabreichten Dosis erfolgen sollte und dass die Sicherheits-Follow-up-Visite eine zulässige Abweichung von <math>\pm 7</math> Tagen aufweist</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Definition einer hochwirksamen Empfängnisverhütungsmethode hinzugefügt.</li> <li>• "Zahnereignisse" wie "Zahnkaries, Zahnextraktion, Wurzelkanal, Zahnabszess und Zahnfleischentzündung" wurden erklärt, um die zu beurteilenden Ereignisse für die Beurteilung der Zahngesundheit zu spezifizieren.</li> <li>• Die UE-Berichterstattung für die aktive Kontrollgruppe wurde präzisiert und Anlage 1 hinzugefügt, die als Referenzsicherheitsinformation (RSI) für die oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Präparate in der aktiven Kontrollgruppe dieser Studie dient.</li> </ul> <p>Verbotene Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde klargestellt, dass in der Burosumab-Behandlungsgruppe aktives Vitamin D, nicht die Vitamin D Supplementation, verboten ist.</li> </ul> <p>Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde spezifiziert, dass die Patienten, die aufgrund eines erhöhten Serumphosphat-Levels über dem ULN Burosumab absetzen mussten, mit der Hälfte der letzten verabreichten Dosis (d.h. der halben Dosis von entweder 0,8 oder 1,2 mg/kg) mit einer Maximaldosis von 40 mg, Burosumab wiederaufnehmen dürfen. Die maximal zulässige Dosis von Burosumab wurde als 90 mg pro Applikation definiert.</li> <li>• Gesäß wird als potentielle Injektionsstelle für die Applikation von Burosumab eingeschlossen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	Es wurden 32 Kinder in den aktiven Kontrollarm und 29 Kinder in den Burosumab-Arm im Alter zwischen 1 – 12 Jahren mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie randomisiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Kinder, die in die Studie aufgenommen werden sollten, mussten alle Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 1-12 Jahren mit radiologischem Hinweis auf eine Rachitis mit einem RSS total Score von 2,0</li> <li>- <i>PHEX</i>-Mutation oder direktes Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomal gebundener Vererbung</li> <li>- Biochemische Befunde, die mit XLH</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>assoziiert sind (basierend auf Nüchternwerte [mindestens 4 Stunden]): Serumphosphat &lt; 3,0 mg/dL (0,97 mmol/l)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Kreatinin unter dem Alter entsprechenden oberen Normwert (ULN) (basierend auf Nüchternwerte [mindestens 4 Stunden])</li> <li>- Serum 25(OH)D über dem unteren Normwert LLN; <math>\geq 16</math> ng/ml) zur Screening-Visite. (Falls 25(OH)D unter dem Normwert liegt, wird eine 25(OH)D-Substitution vorgeschrieben. Dies gilt unter der Annahme, dass der Proband sonst alle anderen Voraussetzungen erfüllt und erneut nach mindestens 7 Behandlungstagen gescreent werden)</li> <li>- Der Proband hat für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (für Kinder <math>\geq 3</math> Jahre) oder <math>\geq 6</math> aufeinanderfolgende Monate (für Kinder &lt;3 Jahre) 7 Tage vor der Randomisierungs-Visite sowohl orales Phosphat- als auch aktives Vitamin-D erhalten</li> <li>- Bereitschaft den Zugang zu früheren medizinischen Aufzeichnungen für die Erfassung von historischen Wachstums- und radiographischen Daten und Krankheitsverlauf zu gewähren</li> <li>- Schriftliche oder mündliche Zustimmung und schriftliche Einverständniserklärung eines rechtlich Bevollmächtigten nach Erläuterung der Studie und aller Messverfahren</li> <li>- Der Proband muss nach Ansicht des Prüferarztes bereit und in der Lage sein, alle Aspekte der Studie einzuhalten, den Studien-Visiten-Plan einzuhalten und die Beurteilungen zu befolgen.</li> <li>- Frauen, die die Menarche erreicht haben, müssen während des Screenings einen negativen Schwangerschaftstest haben und sich während der Studie zusätzlichen Schwangerschaftstests unterziehen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode für die Dauer der Studie plus 12 Wochen nach Absetzung der Studienmedikation anzuwenden. Sexuell aktive männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, ein Kondom mit Spermizid oder eine hochwirksame Verhütungsmethode für die Dauer der Studie plus 12 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation zu verwenden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Kinder, die eines der folgenden</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien erfüllten, waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanner Stufe 4 oder höher in einem der folgenden Merkmale: Genitalien, Brust oder Schamhaare, basierend auf einer körperlichen Untersuchung</li> <li>- Perzentil &gt; 50 basierend auf länderspezifischen Normen</li> <li>- Verwendung von Aluminiumhydroxid-Antazida (z. B. Maalox<sup>®</sup> und Mylanta<sup>®</sup>), systemischen Kortikosteroiden, Acetazolamid und Thiaziden innerhalb von 7 Tagen vor dem Screening-Besuch</li> <li>- Aktuelle oder vorherige Verwendung von Leuprorelin (z. B. Lupron<sup>®</sup>, Viadur<sup>®</sup>, Eligard<sup>®</sup>), Triptorelin (Trelstar<sup>®</sup>), Goserelin (Zoladex<sup>®</sup>) oder anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Pubertät verzögern</li> <li>- Verwendung von Wachstumshormontherapie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening-Besuch</li> <li>- Vorhandensein einer Nephrokalzinose mit Nierenultraschall Graduierung von 4 basierend auf folgender Skala: <ul style="list-style-type: none"> <li>0 = normal</li> <li>1 = schwacher hyperechogener Rand um die medulläre Pyramide</li> <li>2 = intensiverer echogener Rand mit Echos, mit schwacher Füllung der Pyramide</li> <li>3 = gleichmäßig intensive Echos in der ganzen Pyramide</li> <li>4 = Steinbildung: einsamer Fokus der Echos an der Spitze der Pyramide</li> </ul> </li> <li>- Geplante oder empfohlene orthopädische Chirurgie; einschließlich Osteotomie, Implantation oder Entfernung von Klammernahtgeräten (staples), 8-Platten oder andere orthopädische Hardware innerhalb der ersten 40 Wochen der klinischen Studie</li> <li>- Hypo-/ oder Hyperkalzämie, definiert als Serumcalciumspiegel innerhalb der altersabhängigen Normalwerte (basierend auf Nüchternwerten [Mindestens 4 Stunden] der Screening-Visite und/oder Baseline-Visite</li> <li>- Nachweis eines Hyperparathyreoidismus (iPTH-Level 2,5X ULN)</li> <li>- Einnahme/ Verwendung von Medikamenten zur Unterdrückung von PTH (z.B. Cinacalcet, Kalzिमimetika) innerhalb von 2 Monaten vor der Screening-Visite</li> <li>- Vorliegen oder damaliges Vorliegen einer Bedingung des XLH-Patienten, die der Prüfarzt als ein hohes Risiko für eine schlechte Compliance oder einem möglichen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienabbruch einstuft</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Gesundheitszustandes, die die Teilnahme der Studie beeinträchtigen würde</li> <li>- Damalige rezidivierende oder Prädisposition für Infektionen oder bekannte Immundefizienz</li> <li>- Verwendung eines therapeutischen monoklonalen Antikörpers innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Screening-Visite oder vorherige allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf einen monoklonalen Antikörper</li> <li>- Vorherige oder Vorhandensein einer Hypersensitivität von KRN23 Hilfsstoffen, die nach Urteil des Prüfarztes für die Studie mit einem erhöhten Risiko für nachteilige Auswirkungen einhergehen</li> <li>- Verwendung eines Prüfprodukts oder Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder Voraussetzung eines Prüfpräparats vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen</li> </ul> <p>oder <u>in Japan</u> die Verwendung eines Prüfpräparats oder eines Prüfmedikaments innerhalb von 4 Monaten vor dem Screening-Besuch oder die Notwendigkeit des Prüfpräparates vor Abschluss aller Studienbewertungen.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Novato, CA, USA.</p> <p>In Studie UX023-CL301 wurden insgesamt 61 Kinder im Alter von 1-12 Jahren in 16 klinischen Prüfzentren in weltweit 7 Ländern aufgenommen (4 in USA, 3 in Kanada, 3 in Japan, 2 in Großbritannien, 1 in Australien, 1 in Korea und 1 in Schweden)</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Burosumab (KNR23) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der die überschüssige biologische Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) bindet und hemmt.</p> <p>Burosumab wurde als sterile, klare, farblose und konservierungsmittelfreie Lösung in 5 ml-Einweg-Durchstechflaschen mit einer Konzentration von 10 mg/ml oder 30 mg/ml verwendet. Die Dosierung von Burosumab wird auf das Körpergewicht des Kindes berechnet. Die Injektion von Burosumab wurde abwechselnd subkutan (von geschulten Personal der Studie) in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel verabreicht.</p> <p><u>Burosumab:</u> Die Initialdosis von Burosumab war 0,8 mg/kg KG alle 2 Wochen s.c. Die Dosis konnte auf 1,2 mg/kg KG basierend</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf den Nüchtern-Serumphosphatwert erhöht werden.</p> <p><u>Aktive Kontrolle:</u> Mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat und aktiven Vitamin D. Aufgrund der Variabilität der Dosen und Einnahmezeiten erfolgt eine Patientenindividuelle Gabe nach Ermessen des Arztes.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b><u>Wirksamkeit:</u></b></p> <p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b> Evaluation der Wirksamkeit von Burosumab auf die Rachitis-Schwere bei Kinder mit XLH anhand des RGI-C Total Scores</p> <p><b>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</b> Evaluation des Effekts von Burosumab verglichen mit der aktiven Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstum, Wachstumsgeschwindigkeit und Deformation der unteren Extremitäten</li> <li>• Pharmakodynamische Marker, die den Zustand der Phosphathomöostase reflektieren (Phosphat im Serum und Urin, Serum-1,25(OH)<sub>2</sub>D, TmP/GFR und TRP)</li> <li>• Biochemische Marker, die die Knochenmineralisierung und somit den Rachitis-Schweregrad wiedergeben: Alkalische Phosphatase (ALP)</li> <li>• Gehfähigkeit (6MWT), Patienten-/Elternberichter Schmerz, Fatigue und körperliche Funktion/Mobilität</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Short Form 10 (SF-10) for Children Health Survey (SF-10: für Kinder ab 5 Jahren zur Screening-Visite; Domänen: <i>Physical Summary Score</i> (PHS-10) und <i>Psychosocial Summary Score</i> (PSS-10))</li> <li>• Dentale Untersuchungen: Anzahl der Zahnereignisse von Karies, Zahnextraktion, Wurzelkanal, Zahnabszess und Gingivitis, die zu Baseline und nach Post-Baseline beurteilt wurden</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)</li> <li>• Frühere und begleitende Medikation</li> <li>• Vitalzeichen und Gewicht</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Untersuchungen</li> <li>• Geschätzte, glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)</li> <li>• Nierenultraschall mit Nephrokalzinosen Score</li> <li>• Echokardiogramm (ECHO)</li> <li>• Chemische, hämatologisch und urinalytische Parameter einschließlich zusätzliche Burosumab/XLH spezifische Parameter von Interesse (Serum-25-hydroxyvitamin-D, Lipase, Amylase, Kreatinin, Calcium und iPTH im Serum und Urin)</li> <li>• Anti-Burosumab Antikörperstatus</li> <li>• Elektrokardiogramm (EKG)</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Burosumab</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Diese Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von Burosumab auf die Verbesserung der Rachitis-Symptomatik mit Hilfe des RGI-C Global Scores zu Woche 40 im Vergleich zur aktiven Kontrolle (orales Phosphat/aktives Vitamin D) zu untersuchen. Dabei basiert die Annahme auf einen mittleren RGI-C-Global Score von 1,80 in der Burosumab-Gruppe, 1,40 in der aktiven Kontrollgruppe und eine Standardabweichung von 0,50.</p> <p>Unter dieser Annahme wurde eine Gesamtstichprobengröße von 60 pädiatrischen Patienten (30 pro Behandlungsgruppe) festgelegt, um einen solchen Unterschied im mittleren RGI-C-Global Score zu Woche 40 zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung eines t-Tests (zweiseitiger <math>\alpha</math>-Wert von 0,05) nachzuweisen. Eine Drop-out-Rate von 10 % wurde in die Berechnung der Stichprobengröße einbezogen.</p> <p>Das Alter der teilnahmeberechtigten Personen wird auf Altersverteilung überwacht. Etwa 20 Patienten im Alter von 1 bis &lt; 5 Jahren werden eingeschlossen (etwa 10 in jeder Behandlungsgruppe), und nicht mehr als 10 Patienten im Alter von 1 bis &lt; 3 Jahren werden aufgenommen. Nicht mehr als 60 % weibliche Patienten werden aufgenommen.</p> <p>Final wurden 61 Patienten in die Studie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgenommen und 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen (Burosumab und aktive Kontrolle: orales Phosphat/aktives Vitamin D) randomisiert.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Primäranalyse erfolgte zu Woche 40. Eine zusätzliche Analyse wird zu Woche 64 durchgeführt, um Langzeitbehandlungseffekte, zusätzliche Wirksamkeitsergebnisse und langfristige Sicherheit zu bewerten.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe Antwort in Feld 8a und 8b
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden 1:1 auf die zwei Behandlungs-Gruppen Burosumab und aktive Kontrollgruppe (orales Phosphat/aktives Vitamin D) über ein Interaktives Web Response System (IWRS) aufgeteilt. Der entwickelte Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Drittanbieter erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach Baseline-Rachitis-Schweregrad (RSS total score $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$ ), Alter ( $< 5$ s. $\geq 5$ Jahren) und Region (Japan vs. Rest der Welt) stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Da die randomisierte und aktiv kontrollierte Studie UX023-CL301 offen war, wusste sowohl Studienpersonal, Prüfarzt als auch der Patient selbst in welcher Behandlungsgruppe dieser zugeteilt wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste mit zugewiesenen Behandlungskohorten wurde von IWRS, einem Drittanbieter, erstellt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es wurde keine Verblindung vorgenommen, da eine Verblindung einer solchen Studie aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen Behandlung und häufigen Dosisanpassungen, die bei einer konventionellen Therapie (oralen Phosphat/aktives Vitamin D) erforderlich sind, problematisch wäre. Aus diesem Grund war dies eine offene Studie, weshalb sowohl das Studienpersonal als auch die teilnehmenden Patienten wussten zu welcher Behandlungsgruppe (Burosumab vs. aktive Kontrolle) sie zugeteilt wurden.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeits-Analyse:</b></p> <p>Bei wiederholten Messungen der klinischen Endpunkte wurde das <i>Generalized Estimating Equations</i> (GEE)-Modell zur Bewertung der Veränderung im Laufe der Zeit verwendet. Das GEE-Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den Studienbesuch und die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienbesuch als kategorische Variablen. Die Stratifizierungsfaktoren Baseline-RSS-Total-Score und das Baseline-Alter werden ebenfalls einbezogen, sofern nicht anders angegeben. Modellbasierte Schätzungen der Veränderungen von Baseline, Standardfehler (SE) und entsprechende 95% -Konfidenzintervallen (KIs) werden ebenfalls zusammen mit p-Werten zur Bewertung der statistischen Signifikanz berechnet. Weitere unabhängige Variablen werden im Analyseabschnitt für die einzelnen Endpunkte angegeben.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird getestet, um den mittleren globalen RGI-C-Score zwischen der KRN23 und der aktiven Kontrollgruppe zu vergleichen.</p> <p>Bei der Analyse der Woche 40 wird ein Analysis of Covariance (ANCOVA) -Modell auf den RGI-C-Global-Score mit Behandlungsgruppe und Baseline-Altersstratifikationsfaktor als unabhängige Variablen angewandt, Basis-RSS-Gesamtwert als kontinuierliche Kovariate. Der Schichtungsfaktor der RSS-Gesamtpunktzahl der Grundlinie wird nicht in das Modell aufgenommen.</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes:</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde getestet, um den mittleren RGI-C-Global-Score zwischen der Burosumab-Gruppe und der aktiven Kontrollgruppe zu vergleichen.</p> <p>Bei der Analyse der Woche 40 wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell) durchgeführt und beinhaltet den RGI-C-Global-Score der Behandlungsgruppe und Baseline-Altersstratifikationsfaktor als unabhängige Variablen, Baseline-RSS-Total-Score als kontinuierliche Kovariate. Der Baseline-RSS-Total-Score wurde nicht in das Modell aufgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Responderanalysen:</b></p> <p>Die RGI-C Global Score Responderanalyse wurde für Woche 40 und wird ebenfalls für Woche 64 durchgeführt.</p> <p>RGI-C-Responder sind Patienten mit einem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittleren RGI-C Global Score <math>\geq + 2,0</math>.</p> <p>Die Woche 40 Analyse wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und dem Baseline-Altersstratifikationsfaktor als unabhängige Variablen und der Baseline-RSS-Total Score als kontinuierliche Kovariate durchgeführt. Der Baseline-RSS-Total-Score wurde nicht in das Modell aufgenommen.</p> <p>In der Woche 64 Analyse wurde ein ähnliches logistisches Regressionsmodell angewendet, das sowohl die Daten der Woche 40 als auch der Woche 64 als abhängige Variable, Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienbesuch und Baseline-Altersstratifikationsfaktor als unabhängige Variablen enthält. Der Baseline-RSS-Total Score diente als kontinuierliche Kovariate. Der Baseline-RSS-Total-Score wurde ebenfalls nicht in das Modell aufgenommen. Das Odds Ratio, bei der die Burosumab-Behandlung mit der konventionellen Therapie verglichen wurde, wurde zusammen mit 95% Konfidenzintervall (KI) und p-Wert angegeben.</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Für die Wirksamkeitsdaten wurden für folgende Endpunkte Subgruppen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><i>Rickets Severity Score</i> RSS:</b> Subgruppen definiert nach RSS-Gesamtscore zur Baseline.</li> <li><u>Higher RSS:</u> RSS-Gesamtscore-Baseline <math>\geq 2,5</math></li> <li><u>Lower RSS:</u> RSS-Gesamtscore-Baseline <math>&lt; 2,5</math></li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Zur Beurteilung der Robustheit des primären Analyseergebnisses der RSS- und RGI-C-Endpunkte für fehlende Werte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Thesen können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Last Observation Carry Forward</i> (LOCF): Die letzte nicht fehlende Beobachtung (Post-Baseline) wurde auf den entsprechenden Endpunkt zur Bewertung übertragen. Wenn keine Post-Baseline-Beobachtung verfügbar ist, wurde die Baseline-Beobachtung für die Auswertung verwendet; Wenn keine Baseline verfügbar ist, wurde der LOCF nicht durchgeführt.</li> <li>• <i>Multiple Imputation</i> (MI): Das PROC MI-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Modell in SAS wurde verwendet um fehlende Werte unter Verwendung eines Markov-Chain-Monte-Carlo-Modell (MCMC) 100 Mal zu imitieren. Der kalkulatorische Datensatz wurde mit dem ANCOVA-Modell in der Woche 40 Analyse oder dem GEE-Modell in Woche 64 analysiert. Die Ergebnisse wurden mit dem PROC MIANALYZE-Modell in SAS kombiniert. Dabei wurden der Baseline-RSS-Total-Score, Behandlungsgruppe und Baseline-Altersstratifikationsfaktor als Einflussvariablen verwendet. Andere Variablen wie auch die Änderung von ALP können ebenfalls als Einflussvariable betrachtet werden.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	61 Kinder im Alter von 1-12 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und 1:1 zu den Behandlungsgruppen (Burosumab und aktive Kontrolle) zugeteilt.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Alle 61 Patienten wurden auf die zwei Behandlungsgruppen (Burosumab und aktive Kontrolle) aufgeteilt. b) 29 Patienten erhielten Burosumab subkutan; 32 Patienten wurden mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D behandelt. c) Alle 61 Patienten wurden für das primäre Zielkriterium herangezogen.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es ging keiner der 61 Teilnehmer nach Randomisierung verloren oder wurde ausgeschlossen.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	s. nachstehendes Flussdiagramm
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	s. nachstehendes Flussdiagramm
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft derzeit noch. Der Studienbericht mit den 40-Wochen-Daten liegt bereits vor.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

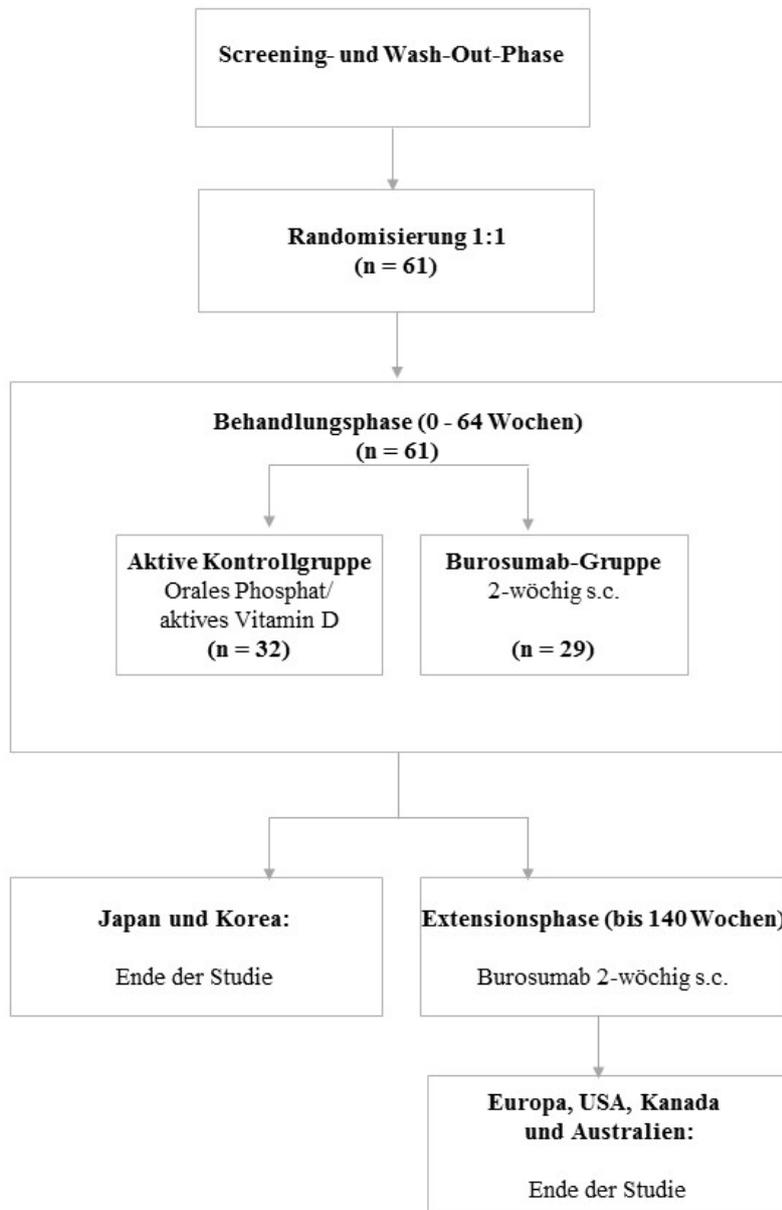


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studie UX023-CL301

**5.2 Stellungnahme des Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –  
diabetologie e.V.**

Datum	25.07.2018
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einsatz von Burosumab bei Patienten mit XLH:</p> <p>Aus den bisher gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Crysvida (Burosumab) aus den klinischen Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205), aus dem Arzneimittelhärtefallprogramm und der anschließenden Routineversorgung, scheint die Behandlung besonders vorteilhaft für Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Unter konventioneller Therapie kein Abfall bzw. Normalisierung der Alkalischen Phosphatase ab dem 1. Therapiejahr erreichten (angezeigt durch Aktivität der Alkalischen Phosphatase)</li><li>- Unter konventioneller Therapie keine Reduktion der Beinachsenfehlstellung (2cm/Jahr) nach 2-3 Therapiejahren erreichten (angezeigt röntgenologische Ganzbeinaufnahme)</li><li>- Unter konventioneller Therapie kein Aufholwachstum nach 2-3 Therapiejahren zeigten (angezeigt durch eine verbesserte Stehhöhe)</li><li>- Unter konventioneller Therapie keine altersgerechte Mineralisation an den Epiphysenfugen erreichten (angezeigt durch Röntgenaufnahme des Handskeletts oder Kniegelenks)</li></ul> <p>Diese Therapieziele sind auch in der Leitlinie zur Behandlung der hereditären Hypophosphatämischen Rachitiden (AWMF, S1-LL174/008 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, 2016)) hinterlegt und sind daher als Kontroll- und Verlaufsparemeter in der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie der XLH patientenrelevant.	
<p>Wirksamkeit von Burosumab:</p> <p>Patienten mit XLH, die im Arzneimittelhärtefallprogramm zu Burosumab und der anschließenden Routineversorgung behandelt wurden, zeigten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine Normalisierung des renalen Phosphatverlusts (angezeigt durch TmP/GFR)</li> <li>- Einen Anstieg des Serum-Phosphatwerts in den unteren Normbereich</li> <li>- Einen Abfall der Alkalischen Phosphatase</li> <li>- Nach 6 Monaten eine Normalisierung der Mineralisation an den Epiphysenfugen, nachdem diese trotz jahrelanger Substitutionstherapie weiterhin noch Mineralisationsstörungen zeigten.</li> </ul> <p>Da alle Patienten, wie auch die Kinder in den beiden Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, mit konventioneller Therapie vorbehandelt wurden, können diese als eigene (interne) Kontrolle dienen. Dies erscheint, auch auf Grund der Seltenheit der Erkrankung, sowie ihrer heterogenen Manifestation, als geeignet. Unter Burosumab kommt es bei den Patienten trotz jahrelanger medikamentöser Vorbehandlung zu Verbesserungen bzw. zur Normalisierung von relevanten Patientenparametern. Dies legt nahe, dass ein gezielter Eingriff in die Pathophysiologie der XLH mittels eines neutralisierenden Antikörpers (Burosumab) der symptomatischen Supplementierung von Phosphat in der Behandlung der XLH überlegen ist.</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab wurden neben zwei die Zulassung begründenden einarmigen Phase-II-Studien UX023-CL201, UX023-CL205 auch eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase-III UX023-CL301 vorgelegt. Aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In keiner der Studien traten Todesfälle auf. Als Endpunkte in der Kategorie Morbidität wurden die Rachitissymptomatik mittels RGI-C und RSS, Serumphosphat, die Körpergröße: Stehhöhe bzw. Liegelänge, körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, motorische Funktion mittels BOT-2, Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels PROMIS sowie die Schmerzintensität mittels FPS-R erfasst. In allen drei Studien ergaben sich statistisch signifikante Erhöhungen des Serumphosphatspiegels. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht. In beiden einarmigen Studien zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des RSS im Vergleich zu Baseline. Für den RSS zeigen sich zudem in der Studie UX023-CL301 statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Auch für den in der Studie UX023-CL301 erhobenen Endpunkt RGI-C ergaben sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Der in der einarmigen Studie UX023-CL201 erhobene Endpunkt der Verbesserung der 6MWT zeigt gegenüber Baseline einen statistisch</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanten Unterschied, es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist. In der kontrollierten Studie UX023-CL301 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Endpunkt motorische Funktion mittels BOT-2 in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (einarmige Studie UX023-CL201) zeigt sich eine Verbesserung gegenüber Baseline, wobei die klinische Relevanz der Veränderung unklar bleibt. Weiterhin wird im Endpunkt Schmerzbeeinträchtigung, erhoben durch den PROMIS, in der Domäne Peadiatric Pain Interference Score (vergleichende RCT UX023-CL301) ein Vorteil zugunsten Burosumab festgestellt, der in seiner Bedeutung unklar und in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor (Studien UX023-CL201, UX023-CL301) bzw. es fand keine Erhebung statt (Studie UX023-CL205). Unter der Burosumab-Behandlung traten in Studie UX023-CL301 vermehrt Nebenwirkungen auf.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung fest.</p>
<p>Nebenwirkungen der konventionellen Therapie von XLH:</p> <p>Nicht (in geringem Masse) dargestellt wurden in der Nutzenbewertung die Nachteile der konventionellen Therapie. Diese kann mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sein und stellt sich meist in folgendem zeitlichen Ablauf dar:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bauchschmerzen / Diarrhoen mit</li> <li>- Adhärenz-Problemen und bei längerem Fortbestehen kommt es zur</li> <li>- Verstärkung / Wiederauftreten von Beinachsenfehlstellungen</li> <li>- Des Weiteren Auftreten einer Nephrokalzinose, deren möglicher späterer Übergang in eine Niereninsuffizienz sich nicht gut prognostizieren lässt (in der Literatur aber in Case reports beschrieben ist).</li> <li>- Durch die ausbleibende altersgerechte Skelettmineralisation besteht latent stets die Gefahr der Beinachsen deformierung</li> <li>- Durch den massiv erniedrigten S-Phosphatwert, Auftreten einer Muskelschwäche (besonders beinbetont) mit deutlich verminderter körperlicher Belastbarkeit, die mit einer Teilhabestörung und reduzierter QoL (Lebensqualität) einhergehen kann</li> </ul> <p>A. In der Pubertät besteht auch bei XLH-Patienten ein erhöhtes Adhärenz-Problem bei den mehrfachen Medikamenteneinnahmen. Dieses kann sich dann in der Phase des pubertären Wachstumsschubes besonders schwerwiegend in der Entwicklung von Beinachsenfehlstellungen oder der Verstärkung bereits bestehender X-/oder O-Beine manifestieren. Unter der kontrollierten subkutanen Therapie mit Crysvida wäre dieses Risiko nahezu ausgeschlossen.</p> <p>B. Die Möglichkeit des Wechsels von der konventionellen Therapie, bei der zusätzlich für die Patienten die nicht unerhebliche Gefahr der Stigmatisierung als „schwer krank“ durch die alle 3-bis 4-stündigen Phosphateinnahmen bestand, auf eine 14-tägige subkutane Injektion im häuslichen Umfeld zu wechseln, wird von den Betroffenen mit Sicherheit als verbesserte Inklusion und reduzierte Teilhabestörung bewertet.</p>	

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellenwert des Serumphosphatwerts in der Therapie von XLH:</p> <p>Herausgestellt werden sollte der Paradigmenwechsel in der Relevanz des Serum-Phosphatwerts für die Therapie der XLH.</p> <p>Unter der konventionellen Therapie hatte der Serum-Phosphatwert keinen Stellenwert und keine Patientenrelevanz. Eine Normalisierung des Wertes konnte nur einhergehend mit einer massiven Hyperkalziurie / Hyperkalzämie erreicht werden.</p> <p>Unter der Burosumab Therapie ist der Serumphosphatwert der wichtigste Ziel-Parameter im Blut und dessen Normalisierung relevant für Patienten und den Verlauf der Therapie. Der Nüchtern-Serumphosphatwert stellt damit einen wichtigen Surrogatparameter für die Morbidität von XLH Patienten dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war es bisher nicht möglich, ein spezifischeres Zielkriteriums zu entwickeln.</p>	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX023-CL205 der Serumphosphatwert erfasst.</p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für den Serumphosphatwert zeigte sich zu Woche 40 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Serumphosphatwertes gegenüber Baseline wird in Studie UX023-CL201 zu Woche 64 bestätigt.</p> <p>Des Weiteren wurde auch in der Studie UX023-CL301 ein Unterschied für den Serumphosphatwert im Vergleich zu Baseline zu Woche 40 festgestellt (LS Mean (SE) : 0,92 (0,08). Zudem zeigte sich für den Serumphosphatwert in Studie UX023-CL301 für Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,91]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
<p>Stellenwert der Alkalischen Phosphatase in der Therapie von XLH:</p> <p>Da die Strahlenbelastung bei Kindern so gering wie möglich gehalten werden sollte, hat die Aktivität der Alkalischen Phosphatase einen festen Stellenwert in der Therapie der XLH (siehe auch Leitlinie AWMF, S1-LL174/008 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, 2016). Die Alkalische Phosphatase ist dabei ein</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maß für die Osteoblastenaktivität und erlaubt eine Aussage über den aktuellen Knochenumsatz.</p> <p>Bei unzureichender Versorgung des Organismus mit Kalzium und / oder mit Phosphat kommt es zu einem pathologischen Anstieg der AP.</p> <p>Sie kann aber auch in Phasen schnellen Wachstums oder unter Substitutionstherapie von Kalzium und/ oder Phosphat zunächst reaktiv leicht erhöht sein.</p> <p>Unter Therapie der XLH sollte sich die Alkalische Phosphatase normalisieren, nur so kann eine altersgerechte Skelettmineralisation erreicht werden. Damit stellt die Alkalische Phosphatase einen relevanten Parameter dar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
24, 1	<p>Stellenwert der röntgenologischen Diagnostik in der Beurteilung des Schweregrades der Rachitis</p> <p><b>Anmerkung:</b> Wie schon oben dargestellt sind Therapieziele in der Behandlung der XLH (siehe auch Leitlinie AWMF, S1-LL174/008 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abfall bzw. Normalisierung der Alkalischen Phosphatase ab dem 1. Therapiejahr (angezeigt durch Aktivität der Alkalischen Phosphatase)</li> <li>- Reduktion der Beinachsenfehlstellung (2cm/Jahr) nach 2-3 Therapiejahren (angezeigt röntgenologische Ganzbeinaufnahme)</li> <li>- Aufholwachstum nach 2-3 Therapiejahren (angezeigt durch eine verbesserte Stehhöhe)</li> <li>- altersgerechte Mineralisation an den Epiphysenfugen (angezeigt durch Röntgenaufnahme des Handskeletts oder Kniegelenks)</li> </ul> <p>Angesichts der Bedeutung der Ausheilung von Rachitis für den langfristigen Krankheitsverlauf von XLH-Patienten, ist die</p>	

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rachitisausprägung ein bedeutender Surrogatparameter in der Morbidität von XLH Patienten.</p> <p>Röntgenbilder sind seit mehreren Jahrzehnten der Goldstandard für die Diagnose und Bewertung von Rachitis, angefangen bei der Beurteilung der Ernährungsbedingten Rachitis (Do, 2001; Holick, 2006; Shore &amp; Chesney, 2013a, 2013b). Diagnostische, röntgenologische Merkmale von Rachitis reflektieren typischerweise die beeinträchtigte Mineralisierung und Ossifikation der Wachstumsfugen. Manifestationen der Erkrankung sind am besten in den Metaphysen von schnell wachsenden Knochen zu beurteilen, einschließlich des distalen Radius und der Ulna, des distalen Femurs, der proximalen und distalen Tibia und des proximalen Humerus (Shore &amp; Chesney, 2013a; Thacher et al., 2000). Die röntgenologischen Eigenschaften der Rachitis umfassen die Erweiterung der Epi- und Metaphyse, Röntgendurchlässigkeit, Ausfransen und Ausbecherung in den Metaphysen (Shore &amp; Chesney, 2013a; Thacher et al., 2000). Ein Kennzeichen der Rachitis ist die verminderte Mineralisation von terminal differenziertem Knorpel an der ZPC (zone of provisional calcification). Die normalerweise undurchsichtige Linie des ZPC wird zunehmend weniger ausgeprägt, da metaphysärer trabekulärer Knochen in den durchscheinenden Knorpel der Physis ohne deutliche Abgrenzung übergeht. Bei fortschreitender Schwere der Rachitis, dehnt sich die unmineralisierte Knorpelmasse aus, was zu einer Verbreiterung der Physis auf dem Röntgenbild führt. Die</p>	

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unmineralisierte Knorpelmasse repräsentiert die Akkumulation von hypertrophen Knorpel aufgrund des Versagens der Apoptose von hypertropher Chondrozyten. Die Knorpelmasse kann sich auch in die metaphysäre Region ausdehnen, wo die Abgrenzung zwischen der unmineralisierten Knochenmasse und dem metaphysären Knochen unregelmäßig wird, was zu einem ausgefransten Aussehen der Metaphyse auf dem Röntgenbild führt. Das Auftreten von metaphysärer Becherung auf dem Röntgenbild, kann sich auch aufgrund der Mineralisierung von membranösem Knochen zeigen, der durch Ossifikation von perichondralen Zellen gebildet wird (Shore &amp; Chesney, 2013a). Das Röntgenbild wird seit mehreren Jahrzehnten als Surrogat der Morbidität von Rachitis-Patienten anerkannt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Schweregrad der Rachitis, erfasst durch röntgenologische Untersuchungen, als Surrogat der Morbidität von Rachitis anerkennen.</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL201 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als primärer Endpunkt definiert, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0-10 zu bewerten. Der RSS ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.</p> <p>Für den radiologischen Endpunkt RSS konnte ein statistisch</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>signifikanter Unterschied zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt werden (LS Mean (SE) [95%-KI]: -1,0 (0,11) [-1,22; -0,79]; p&lt;0,0001). Dieser statistisch signifikante Unterschied konnte auch in Studie UX023-CL205 für den RSS gegenüber Baseline bestätigt werden.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean [95%-KI]: -1,34 [-1,74; -0,94]; p&lt;0,0001) gezeigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogatendpunktes (Rachitissymptomatik mittels RSS) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen.</p>
24, 6	<p>Radiologische Messinstrumente</p> <p><b>Anmerkungen:</b> Die Rachitis stellt eine primäre Manifestation der Mineralisierungsstörung dar. Sie kann mittels semi-quantitativer Erfassung auf konventionellen Röntgenbildern adäquat beurteilt werden. Zur erweiterten Objektivierung können dabei zwei radiologische Bewertungsmethoden, der Thacher Rickets Severity</p>	

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Score (RSS) und der Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score, verwendet werden. Der RSS stellt die Schwere spezifischer Anomalien fest, während der RGI-C Score die Nachhaltigkeit und das Ausmaß der rachitischen Ausheilung objektiviert, um gemeinsam klinisch interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Der RSS ist ein seit Jahren etabliertes Verfahren zur objektivierten Beurteilung des Schweregrades der Rachitis (Thacher et al., 2000). Der RGI-C Score wurde erst kürzlich für die Objektivierung der radiologischen Veränderungen bei Hypophosphatasie unter der Asfotase Alfa-Therapie validiert (Whyte, Fujita, Moseley, Thompson, &amp; McAlister, 2018). Änderungen mittels RGI-C Score objektiviert, waren dabei signifikant mit der Änderung des RSS zu Baseline korreliert (Whyte et al., 2018). Zusätzlich waren Verbesserungen im RGI-C Score mit anderen Patienten-relevanten Parametern, dem PODCI Global Function Parent Normative Score, CHAQ Disability Index, 6MWT % predicted und dem Z-Score der Körperhöhe der Patienten, signifikant korreliert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Der RGI-C Score stellt als radiologischer Endpunkt einen patientenrelevanten Surrogatparameter zur Einschätzung der Morbidität der XLH Patienten dar. Die Validierung des Scores bei Patienten mit Hypophosphatasie zeigt eine direkte Korrelation zu Aspekten der Lebensqualität, Änderung der Körperhöhe, sowie motorischer Funktion. Aus unserer Sicht ist daher der RGI-C Score ein</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde als primärer Endpunkt zur Messung der Knochenmineralisierung der RGI-C-Score eingesetzt. Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der XLH-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von</p>

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeigneter Surrogatparameter zur Beurteilung der Symptomlinderung und der Wirksamkeit von Burosumab.	Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3 eine starke Verschlechterung der mit XLH assoziierten Rachitis, und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit XLH assoziierten Rachitis jeweils im Vergleich zu Baseline.  Für den radiologischen Endpunkt RGI-C zeigte sich für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 1,1 [0,8; 1,2]; p<0,001). Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.
25	Vergleich der ernährungsbedingten Vitamin D-Mangel-Rachitis und XLH  <b>Anmerkung:</b> Die häufigste Form der Rachitis ist die durch einen Vitamin-D-Mangel verursachte <b>ernährungsbedingte Rachitis</b> . Während die ernährungsbedingte Rachitis gut mit höheren Dosen Vitamin D und gleichzeitiger Gabe von Kalzium gut therapierbar ist und in der Regel nach 12-wöchiger Therapie biochemisch ausgeheilt ist, ist die XLH eine chronische Erkrankung, die primär wegen des persistierenden FGF23-Exzesses mit einer langfristigen oralen Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Therapie über Jahre (bis	

Stellungnehmer: **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Schluss der Wachstumsfugen) behandelt wird. Viele Kinder mit XLH, die die konventionelle Therapie erhalten, zeigen jedoch trotz guter medikamentöser Adhärenz eine persistierende Mineralisationsstörung. Röntgenaufnahmen des Handskeletts und/oder Kniegelenks bei Erstdiagnose der XLH (ohne vorherige Phosphatsupplementation) können ähnliche Schweregrade erreichen (Linglart 2014), die bei der Vitamin D-Mangel-Rachitis beobachtet werden. Die in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 eingeschlossenen Patienten wiesen trotz einer langjährigen konventionellen Therapie (CL-201: mean 6.86 Jahre) mit Phosphat und aktiven Vitamin D noch eine Mineralisationsstörung auf. Diese war weniger stark ausgeprägt als bei Diagnosestellung (Linglart 2014).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> ... radiologische Krankheitsausprägung von den in die Studien eingeschlossenen Patienten mit bereits über lange Jahre <b>therapierter</b> XLH war geringer als die radiologischen Veränderungen von Vitamin D-Mangel-Rachitis-Patienten bei Diagnosestellung. Bei Letzteren ist die Rachitis unter der Therapie mit Vitamin D und Kalzium nach 3 Monaten biochemisch und nach 6 Monaten radiologisch ausgeheilt.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

- Do, T. (2001). Clinical and radiographic evaluation of bowlegs. *Curr Opin Pediatr*, 13(1), 42–46.
- Holick, M. F. (2006). Resurrection of vitamin D and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2062–2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449.2062>
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, M. (2016). Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden, (174), 1–8.
- Linglart A et al. (2014) Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. Mar 14;3(1):R13-30
- Shore, R. M., & Chesney, R. W. (2013a). Rickets : Part II. *Pediatr Radiol*, 43, 152–172. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2536-6>
- Shore, R. M., & Chesney, R. W. (2013b). Rickets: Part i. *Pediatric Radiology*, 43(2), 140–151. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2532-x>
- Thacher, T., Fischer, P., Pettifor, J., Lawson, J., Manaster, B., & REading, J. (2000). Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of Tropical Pediatrics*, 46(3), 132–139. <https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132>
- Whyte, M. P., Fujita, K. P., Moseley, S., Thompson, D. D., & McAlister, W. H. (2018). Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(5), 868–874. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3377>

### 5.3 Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.08.2018
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2018 die Nutzenbewertung für Burosumab (Crysvita®) von Kyowa Kirin GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Crysvita® mit dem Wirkstoff Burosumab ist zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen. Das Medikament wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen („conditional approval“). Erstmals steht damit eine Therapieoption für die Behandlung der XLH, einer erblichen Form der Vitamin-D-resistenten Rachitis, zur Verfügung.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Grundlage der zulassungsbegründenden, unkontrollierten Phase-II-Studien UX023-CL201 (mit Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren) und UX023-CL205 (mit Patienten im Alter von 1 bis 4 Jahren) durchgeführt.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung leitet der G-BA keine Vor- oder Nachteile ab. Ein vorgelegter indirekter Vergleich wurde vom G-BA als ungeeignet abgelehnt. Gründe waren hierbei gesehene Unklarheiten hinsichtlich der Erhebung der Daten, die aus der Sicht des G-BA nicht angemessene Darstellung des Vergleichs sowie der fehlende Nachweis der Vergleichbarkeit der Patienten.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbe gründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen</b></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung relevante Teile der zulassungsbe gründenden Evidenz ausgeschlossen hat.</p> <p>So hat die G-BA-Geschäftsstelle den zulassungsbe gründenden, <b>Endpunkt „Rachitissymptomatik mittels RSS“ ausgeschlossen</b>, der z. B. in der Studie UX023-CL201 als primärer Endpunkt erhoben wurde. Der Endpunkt wurde vom G-BA als nicht bewertungsrelevant eingestuft, weil dieser als „rein radiologischer Endpunkt per se nicht patientenrelevant“ wäre, obwohl dieser den vorliegenden Schweregrad der Rachitis bzw. Knochenerweichung misst. Dieser <b>Schweregrad der rachitischen Symptomatik</b> wird durch den RSS an den Handgelenken und an den Knien bewertet [1]. Die <b>Infragestellung der Patientenrelevanz</b> von derart gemessenen <i>Knochenerweichungen</i> erscheint vor dem Hintergrund des allgemein bekannten Verlaufs der Erkrankung mit Skelettdeformitäten der unteren Extremitäten und Handgelenken, Ganganomalien und dem Verlust des Wachstumspotentials als <b>nicht sachgerecht</b>.</p> <p>Zudem hat der G-BA den vorgelegten <b>indirekten Vergleich abgelehnt</b>, welcher die Studie UX023-CL201 mit einer historischen Kontrolle von Kindern mit konventioneller Therapie der Studie UX023-CL002 bezüglich des Endpunkts RSS verglich. Begründet wurde dies mit seitens des G-BA gesehenen Unklarheiten hinsichtlich der Erhebung der Daten, der aus Sicht des G-BA nicht angemessenen Darstellung des Vergleichs sowie des fehlenden Nachweises der Vergleichbarkeit der Patienten.</p> <p>Die Ablehnung des indirekten Vergleichs ist aus Sicht des vfa <b>nicht</b></p>	<p>In beiden einarmigen Studien zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des RSS im Vergleich zu Baseline. Für den RSS zeigen sich zudem in der Studie UX023-CL301 statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Auch für den in der Studie UX023-CL301 erhobenen Endpunkt RGI-C ergaben sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zwei zulassungsbe gründenden, offenen, laufenden Phase-II-Studien UX023-CL201 (5-12 Jahre; Datenschnitt zu Woche 64) und UX023-CL205 (1-4 Jahre; Datenschnitt zu Woche 40), die u.a. zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit der Burosumabbehandlung bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung durchgeführt wurden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>sachgerecht</b>, da die EMA bei ihrer Zulassungsentscheidung den indirekten Vergleich als akzeptable bewertet hat und die entsprechenden Vorteile von Burosumab anerkannte.</p> <p><i>In study UX023-CL201 overall, the rickets severity RSS total score was reduced 50% from baseline to Week 41, from 1.80 to 0.90; <math>p &lt; 0.0001</math>. In the Q2W group, the reduction was 61% (<math>p = 0.0001</math>). [...]</i></p> <p><i>In a comparison with a historical cohort (study UX023-CL002, children with conventional therapy), a larger correction of rachitic abnormalities measured by RSS (38% vs 12%) [...] was seen in patients who received Burosumab in study UX023-CL201. [...] (S. 120 [2])</i></p> <p>Auch kommt die EMA nach Ihrer Prüfung des indirekten Vergleichs zum Schluss, dass die Patienten der historischen Kontrolle bezüglich Alter und Krankheitsschwere vergleichbar mit der Studie UX023-CL201 waren. Damit <b>widersprechen die Aussagen des G-BA</b> („<i>fehlender Nachweis der Vergleichbarkeit der Patienten</i>“), <b>denen der Zulassungsbehörden.</b></p> <p><i>The Applicant has also presented a historical cohort study in a paediatric population (n=52) on conventional therapy, study UX023-CL002. Baseline age and disease severity matched with subjects in study UX023-CL201. (S. 83 [2])</i></p> <p>Insgesamt ist nach Auffassung des vfa damit der Ausschluss des Endpunkts „Rachitissymptomatik mittels RSS“ sowie des indirekten Vergleichs nicht sachgerecht. Beides sollte nach Vorbild der Bewertung der Zulassungsbehörden auch bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein historischer Vergleich vorgelegt. Dieser basiert auf einem indirekten Vergleich der Studie UX023-CL201 (Burosumab-Therapie) mit der historischen Kohorte aus Studie UX023-CL002 (konventionelle Therapie aus Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D). Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und der Interventionsstudie war dabei nicht geplant, die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv. Dieser historische Vergleich unterliegt einem hohen Verzerrungspotential und konnte aufgrund methodischer Limitationen (u.a. Verwendung miteinander korrelierter, verbundener Daten, nicht definierte Erfassungszeiträume, fehlender Nachweis der Vergleichbarkeit der Populationen, retrospektives Studiendesign der Studie UX023-CL002) nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den beiden einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 die laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 40 für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (orale Einnahme von Phosphat und aktivem Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab wurden neben zwei die Zulassung begründenden einarmigen Phase-II-Studien UX023-CL201, UX023-CL205 auch eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase-III UX023-CL301 vorgelegt. Aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Burosumab</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung fest.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

- [1] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2000 Jun;46(3):132-9. doi: 10.1093/tropej/46.3.132.
- [2] CHMP Assessment report Crysvida International non-proprietary name: burosumab Procedure No. EMEA/H/C/004275/0000

#### 5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Datum	31.07.2018
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. C. P. Schmitt</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neues Therapieregime verbessert Compliance:</p> <p>Die medikamentöse Adhärenz (Therapietreue) ist bei chronischen Erkrankungen oft unbefriedigend. <b>Die Weltgesundheitsorganisation geht davon aus, dass bei chronisch Kranken die Hälfte aller Patienten nicht Therapietreu ist. Die WHO sieht daher die unbedingte Notwendigkeit zu handeln. Dies wird in ihrem Bericht von 2003 'ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES - Evidence for action' diskutiert (1). Hauptpunkte dabei sind:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Die schlechte Therapieadhärenz von chronischen Krankheiten ist ein weltweites Problem von auffallender Größe</b></li><li>- <b>Der Einfluss von geringer Therapietreue wächst, da die Belastung durch chronische Krankheiten weltweit zunimmt</b></li><li>- <b>Die Folgen einer schlechten Adhärenz von Langzeittherapien sind schlechte Gesundheitsergebnisse</b></li><li>- <b>Die Verbesserung der Therapieadhärenz verbessert auch die Sicherheit der Patienten</b></li><li>- <b>Gesundheitssysteme müssen sich weiterentwickeln, um neuen Herausforderungen zu begegnen:</b> <b>Patienten müssen unterstützt werden</b> <b>Therapieadhärenz wird gleichzeitig von mehreren Faktoren beeinflusst</b> <b>Patientenspezifische Maßnahmen sind erforderlich</b></li></ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Adhärenz ist ein dynamischer Prozess, der weiterverfolgt werden muss</b></p> <p><b>Gesundheitsfachkräfte sollten zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz geschult werden</b></p> <p><b>Ein multidisziplinärer Ansatz ist erforderlich</b></p> <p><b>Dies spiegelt die Ansicht des G-BA in dem hier durchgeführten Verfahren nach §35a SGB V zu Burosumab wider. Wie in der Nutzenbewertung vom 16. Juli 2018 dargelegt („Im klinischen Alltag stellt eine niedrige Compliance zur oralen Phosphat- und Vitamin-D Substitution eine Herausforderung dar [15].“) sieht auch der G-BA die herausragende Bedeutung einer hohen Therapieadhärenz bei der Behandlung von Kindern mit XLH als einen wesentlichen Aspekt des Therapieerfolges.</b></p> <p>Nur unzureichend dargestellt wurden in der Nutzenbewertung die Verbesserung der Lebensqualität von XLH Patienten durch das neue Therapieregime und verbesserte Therapieadhärenz.</p> <p>Die konventionelle Therapie sah laut Leitlinie AWMF, S1-LL174/008 (2) bisher vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Phosphatsubstitution: Elementares Phosphat (20-40 mg / kg pro Tag) gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben (einschleichend dosieren).</li><li>- Zusätzliche Gabe von 1,25(OH)<sub>2</sub>D in der Dosierung 20-30 ng / kg pro Tag (1-2 ED), alternativ Alfacalcidol in der Dosierung 50 ng / kg pro Tag (1-2 ED) zur Behandlung des sich regelhaft entwickelnden sekundären Hyperparathyreoidismus</li></ul> <p>Wie bei vielen chronischen Erkrankungen ist auch die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieadhärenz der Patienten mit XLH gering (3–5)            Burosumab wird verabreicht durch eine 14-tägige subkutane Injektion in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel. Die Therapie mit mindestens 5 Einzelgaben Phosphat pro Tag entfällt. Die Therapieadhärenz wird durch die subkutane Injektion sicher gestellt. Positive Faktoren, die im WHO Bericht zu einer erhöhten Therapieadhärenz dargelegt werden, können zutreffen. Durch die Reduktion auf eine 14-tägige subkutane Injektion gewinnt der Patient an Lebensqualität. Die Krankheit/Therapie bestimmt nicht mehr den Alltag. Die Injektionen lassen sich besser in den Alltag integrieren. Da die bei einer adäquaten Therapie erforderliche späte Gabe von oralem Phosphat entfällt, ist eine Verbesserung des Nachtschlafs der Kinder wahrscheinlich. Als psychosoziale Komponente der Lebensqualität von Kindern mit XLH ist die potentielle Stigmatisierung, bei mindestens 5 Dosen von Phosphat täglich zu sich zu nehmen, anzuführen. Darüber hinaus leiden Patienten potentiell weniger an Schuldgefühlen, im Falle eines Vergessens einer Phosphatdosis.</p> <p>Der Fortschritt durch Burosumab im Therapieregime der XLH geht ein grundlegendes Problem der Behandlung einer chronischen Erkrankung an. Wie von der WHO dargestellt geht eine Verbesserung der Therapietreue mit einer erhöhten Sicherheit der Therapie und potentiellen Verbesserungen des Gesundheitszustandes einher. Eine Verbesserung der Therapieadhärenz stellt dabei einen wichtigen Teil der Innovation dar und kann sogar einen größeren Einfluss auf die Erfolge einer Therapie haben, als die Verbesserung eines spezifischen medizinischen Ansatzes.</p>	
<p>Stellenwert des Serumphosphatwerts in der Behandlung von XLH:            Die X- chromosomale dominante, hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“) manifestiert sich meist zwischen dem 12. und 24.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensmonat mit breitbeinigem, watschelndem Gangbild, eventuell aber auch verspätetes freies Laufen. Kleinwuchs, rachitische Skelettveränderungen, Genua vara und bei späterer Manifestation auch Genua valga, Knochenschmerzen bei Belastung und gelegentlich mit gestörter Zahnentwicklung und Zahnwurzelsabszessen (2).</p> <p>Im Fokus der Behandlung der XLH steht die Behandlung der klinischen Symptomatik. Ziel der Therapie von XLH laut Leitlinie (Leitlinie) sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Abfall bzw. Normalisierung der AP (altersabhängiger Normbereich unter Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit)</li><li>- Reduktion der Beifehlstellung</li><li>- Aufholwachstum</li></ul> <p>Ziel der medikamentösen Therapie ist die Verbesserung des klinischen und radiologischen Beschwerdebildes nicht primär die Normalisierung des Phosphatserumwertes (2). Letzter ist jedoch ein Surrogatparameter für die Ausprägung der Erkrankung und die Morbidität der XLH Patienten. Ältere Studien zeigen eine Korrelation zwischen Schwere des Gelenkschmerzes, Grad der Deformität der unteren Gliedmaßen (<math>p = 0,011</math>), sowie der Serum-Phosphatkonzentration (<math>r = -0,56</math>, <math>p &lt; 0,025</math>) und TmP/GFR (<math>r = -0,70</math> <math>p &lt; 0,005</math>) (6).</p> <p>Die Burosumab Konzentration im Serum ist direkt proportional zur Serum-Phosphatkonzentration (7). Damit ist ein gezielter Eingriff in die Pathophysiologie der XLH möglich. Ein Ziel der Behandlung mit Burosumab ist damit die Serum-Phosphatkonzentration im unteren altersentsprechenden Normbereich.</p> <p>Da die Hydroxylapatitkristalle - bestehend aus Kalzium und Phosphat - eine Hauptkomponente des Knochens darstellen, hängt die Knochenmineralisierung maßgeblich von den Serum-</p>	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX023-CL205 der Serumphosphatwert erfasst.</p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für den Serumphosphatwert zeigte sich zu Woche 40 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phosphatkonzentrationen ab (8–11). Die Knochenmineralisierung tritt während des Knochenwachstums und des Knochenumbaus auf und ist für die mechanische Integrität und die Tragfähigkeit der Knochen erforderlich (8,10,12–16). Unabhängig von der Rolle in der Knochenmineralisierung, ist Phosphat entscheidend für die Aufrechterhaltung der normalen Physiologie und Morphologie der Wachstumsfugen während des Knochenwachstums u.a. durch Vermittlung der Apoptose von hypertrophen Chondrozyten. (13,14,17,18).</p> <p>Unter der Burosumab Therapie ist der Serumphosphatwert daher aktuell der primäre Ziel-Parameter im Blut. Eine Anhebung in den unteren Normbereich wird angestrebt. Andere spezifischere Zielkriterien wurden bisher nicht entwickelt.</p>	<p>(LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Serumphosphatwertes gegenüber Baseline wird in Studie UX023-CL201 zu Woche 64 bestätigt.</p> <p>Des Weiteren wurde auch in der Studie UX023-CL301 ein Unterschied für den Serumphosphatwert im Vergleich zu Baseline zu Woche 40 festgestellt (LS Mean (SE) : 0,92 (0,08). Zudem zeigte sich für den Serumphosphatwert in Studie UX023-CL301 für Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,91]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
<p>Limitationen der konventionellen Therapie bei Patienten mit XLH: Nicht ausreichend dargestellt sind in der Nutzenbewertung die Limitationen der konventionellen Therapie. Das Ziel der Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin-D-Analoga ist es, genügend Phosphat bereitzustellen, um eine Mineralisierung des Knochens zu ermöglichen und die muskuloskelettalen Einschränkungen zu verbessern; <u>Diese Behandlung korrigiert jedoch nicht die zugrunde liegende Pathophysiologie</u> (3,4,11,19,20). Die Behandlung der XLH Patienten mittels konventioneller Therapie erfordert eine häufige Überwachung und Dosisanpassung, um Verbesserungen des Knochenwachstums und Knochenumbaus mit dem Risiko von Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephrokalzinose und Hyperparathyreoidismus auszugleichen (3,4,21–27).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mindestens fünfmal tägliche Gaben, gastrointestinale-Verträglichkeitsprobleme während der Titration und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung zur Gewährleistung der Sicherheit tragen zur Behandlungsbelastung bei und beeinträchtigen die Therapieadhärenz und damit den therapeutischen Nutzen (3,5,28). Eine frühe Behandlung bei Kindern und während der gesamten Dauer des Knochenwachstums können Deformierungen der unteren Extremität und Wachstumsgeschwindigkeit verbessern; einige Patienten reagieren jedoch nur unzureichend auf die Behandlung (5,25,26,29)</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S8, 12-13	<p><i>Bei mildereren Verlaufsformen kann die Diagnose auch erst in späteren Lebensphasen aufgrund zunehmender Beschwerden gestellt werden</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Die Diagnosestellung der XLH ist aufgrund der typischen laborchemischen Konstellation im Kindesalter meist rasch möglich (2). Ein unter der Altersnorm liegender Serum-Phosphatwert ist wegweisend. Dies ist eine in der Routine leicht durchzuführende und kostengünstige Diagnostik. Sollte sich hierbei der Verdacht auf eine XLH ergeben, können weitere laborchemische Untersuchungen wichtige Hinweise geben. Ein erhöhter renaler Phosphatverlust (angezeigt durch erniedrigte TmP/GFR) und entsprechend auffällige Knochenstoffwechselfparameter sind richtungsweisend. Die Klinik und Bildgebung liefert zusätzlich wesentliche diagnostische Bausteine. Eine definitive Diagnosesicherung ist in den meisten Fällen mittels genetischer Untersuchung möglich.</p> <p>Trotz der typischen und wegweisenden Laborbefunde wird die Diagnose einer XLH häufig erst spät gestellt (30,31). Dadurch kann es bereits zu Deformierungen der unteren Extremitäten und Verlust von Wachstumspotential kommen (30). Eine frühe Diagnose und Behandlung der XLH ist wichtig (32).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Merkmale der XLH ermöglicht in der Regel eine einfache, sichere und auch kostengünstige Diagnosestellung der XLH.</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S8, Z10-12	<p><i>‘Die Erkrankung kann ab dem ersten Lebensjahr, meist mit Beginn des Laufens, durch einen breitbeinigen Gang, O-Beinstellung und einem verminderten Längenwachstum auffallen`</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Patienten können schon in der Kindheit und Jugend stark in ihrer motorischen und funktionellen Leistungsfähigkeiten beeinträchtigt sein. Hier fällt insbesondere eine eingeschränkte muskuloskeletale Gesundheit mit Deformationen der unteren Extremitäten und eingeschränkter funktioneller Mobilität und Beweglichkeit, sowie Schmerzen und gelegentlich peripheren Frakturen/Pseudofrakturen auf (4,33,34). Dies führt bei Patienten mit XLH zu einer reduzierten Mobilität, so dass die Teilhabe am täglichen Leben erschwert wird. Eine zusätzliche Belastung ist der Verlust von Wachstumspotential mit einer verminderten Körperendgröße (35). Erschwerend und die Kinder stigmatisierend kommt hinzu, dass bis zur Diagnosestellung und unter konventioneller Therapie ein disproportioniertes Wachstum der Kinder mit XLH beobachtet werden kann (35).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. C. P. Schmitt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies führt zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der gesamten Kindheit (33,34). Osteomalazie und Skelettdeformitäten der unteren Extremität setzen sich in der Regel bis ins Erwachsenenalter fort und erwachsene XLH-Patienten erfahren Schmerzen, progressive funktionelle Behinderungen und eine weiterhin verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität (6,36–39). Die bisherige Behandlung mittels Supplementierung durch orales Phosphat und aktive-Vitamin-D Analoga kann lediglich die limitierenden Symptome, unter Zuhilfenahme anderer analgetische Therapien, sowie Physiotherapie und eine adäquate Hilfsmittelversorgung lindern. Mit diesen Maßnahmen konnte jedoch bisher in vielen Fällen keine nachhaltige Verbesserung der Lebenssituation der Betroffenen erzielt werden (33,34).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <i>Die Erkrankung kann ab dem ersten Lebensjahr, meist mit Beginn des Laufenlernens, durch einen breitbeinigen Gang, O-Beinstellung und einem verminderten disproportionierten Längenwachstum auffallen. Dies führt zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Kindheit und Jugend.</i></p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. WHO Libr Cat Data. 2003;
2. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie M. Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. 2016;(174):1–8.
3. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381–8.
4. Linglart A, Biosse-duplan M, Briot K, Rothenbuhler A, Nevoux J, Prie D, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;(3):1–18.
5. Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-nielsen SS, Christesen HT. Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan Med J*. 2014;23.
6. Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: A clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Med (United States)*. 1989;68(6):336–52.
7. Zhang X, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(2):176–85.
8. Fogelman I, Van Der Wall H, Gnanasegaran G. Physiology of bone formation, remodeling and metabolism. *Radionucl Hybrid Bone Imaging*. 2012;9783642024:1–1046.
9. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(4):207–17.
10. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. “ Phosphatonins ” and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am Physiol Soc*. 2005;55905(68):1170–82.
11. Carpenter TO. Primary Disorders of Phosphate Metabolism. 2017;1–30.
12. Sapir-Koren R, Livshits G. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis. *IBMS Bonekey [Internet]*. 2011;8(6):286–300. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1138/20110516>
13. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(1):46–62.
14. Mackie EJ, Tatarczuch L, Mirams M. The skeleton: A multi-functional complex organ. The growth plate chondrocyte and endochondral ossification. *J Endocrinol*. 2011;211(2):109–21.
15. Gilbert S. Osteogenesis : The Development of Bones - Developmental Biology. *Dev Biol*. 2000;6th.
16. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:131–9.
17. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: The common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):392–401.
18. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2005;102(27):9637–42. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0502249102>
19. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: Circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):1–6.
20. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1846–50.
21. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr*. 1987;111(5):700–4.
22. Taylor A, Sherlman NH, Norman ME. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemia: effect of treatment versus disease Arlene. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:173–5.
23. Verge C, Lam A, Simpson J, Cowell C, Howard N, Silink M. Effects of therapy in x-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM*. 1991;325(26):1843–6.
24. Sullivan W, Carpenter TO, Glorieux FH, Travers R, Insogna KL. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):879.

25. Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: A risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(2):163–8.
26. Glorieux F, Marie P, Pettifor J, Delvin E. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *NEJM*. 1980;303(18):1023–5.
27. Knudtzon J, Halse J, Monn E, Nesland A, Nordal KP, Paus P, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(2):199–203.
28. Ruppe MD. X - Linked Hypophosphatemia. 2014;1–18.
29. Rasmussen H, Pechet M, Anast C, Mazur A, Gertner J, Broadus AE. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3. *J Pediatr*. 1981;99(1):16–25.
30. Pettifor JM. What 's new in hypophosphatemic rickets ? *Eur J Pediatr*. 2008;167:493–9.
31. Econs M. X-linked hypophosphatemic rickets without "rickets." *Skelet Radiol*. 1991;(20):109.
32. Mäkitie O, Doria S, Kooh W, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3591–7.
33. Linglart A, Dvorak-Ewell M, Marshall A, Martin JS, Skrinar A. Impaired mobility and pain significantly impact the quality of life of children with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Int Conf Child Bone Heal*. 2015;P198.
34. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(21):1987–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791829> <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641>
35. Živičnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):223–31.
36. Skrinar A, Marshall A, Martin JS, Dvorak-ewell M, Pain B. X-Linked Hypophosphatemia ( XLH ) Impairs Skeletal Health Outcomes and Physical Function in Affected Adults . 2015;2015.
37. Econs MJ, Samsa GP, Monger M, Drezner MK, Feussner JR. X-Linked hypophosphatemic rickets: a disease often unknown to affected patients. *Bone Miner*. 1994;24(1):17–24.
38. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen L, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen M, et al. Phenotype Presentation of Hypophosphatemic Rickets in Adults. *Calcif Tissue Int*. 2010;8:108–19.
39. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:325–33.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Burosumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 21. August 2018

von 10.01 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)**:

Herr Prof. Dr. Partsch

Herr Dr. Schnabel

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Kyowa Kirin GmbH**:

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Frau Dr. Schulz

Herr Sibeijn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir befinden uns im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Burosumab, einem Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 16. Juli 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Kyowa Kirin GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Professor Dr. Schmitt als Kliniker und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, auch weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also die Kyowa Kirin GmbH, sind anwesend Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Sibeijn und Frau Dr. Schulz, für die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie Herr Professor Dr. Partsch und Herr Dr. Schnabel sowie für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, bevor Sie eine Wortmeldung abgeben.

Wir werden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einführenden Bemerkungen geben. Ich hätte zwei, drei Fragestellungen, die ich gerne im Vorfeld adressieren würde.

Zum einen ist aus formalen Gründen sehr wichtig, wann die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren neu vorgelegten RCT verfügbar waren. Das ist wichtig bezugnehmend auf die Fragestellung, ob sie schon mit der Dossiereinreichung hätten vorgelegt werden können oder nicht, weil wir Zwischenauswertungen hatten, die vor Einreichung des Dossiers da waren, und die Enddaten erst ein bisschen später. Das ist aber verfahrensrechtlich wichtig.

Mit Blick auf die Praktiker eine allgemeine Frage: Wie ist der Stellenwert von Burosumab im Vergleich zu der zur Verfügung stehenden konventionellen Therapieoption, nämlich oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, einzuschätzen? Welche Rolle spielen Serumphosphat und die Rachitissymptomatik, also der radiologische Endpunkt RSS, im klinischen Alltag? Welche – eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – weiteren Studien sind noch zu erwarten? Wir haben ja noch die laufende Phase-III-Studie. Wann ist mit weiteren Ergebnissen zur Langzeitsicherheit zu rechnen, auch mit Blick auf die bedingte Zulassung der EMA, die hier im Raume steht?

Dies sind zwei, drei Fragen, die wir auf alle Fälle im Verlauf der nächsten Stunde besprechen sollten. Ich würde aber zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einzuführen. Wer macht das? – Herr Sibeijn.

**Herr Sibeijn (Kyowa):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin der Geschäftsführer der Kyowa Kirin GmbH für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Axel Döß, der die Abteilung Market Access für Deutschland, Österreich und die Schweiz leitet. Links von mir sitzt Herr Dr. Dirk Maessen, Medizinischer Direktor im Bereich Rare Diseases und der Verantwortliche der medizinischen

Aspekte im Dossier für Burosumab. Neben ihm sitzt Frau Dr. Jacqueline Schulz, ebenfalls verantwortlich für die Dossiererstellung.

Für Kyowa Kirin ist dies das erste Nutzenbewertungsverfahren und die erste Anhörung. Deshalb erlauben Sie mir bitte ein paar Worte zu unserem Unternehmen. Kyowa Kirin ist ein forschungsbasiertes Life-Sciences-Unternehmen mit besonderen Stärken in der Biotechnologie. In den therapeutischen Kernbereichen Onkologie, Nephrologie und Immunologie nutzt Kyowa Kirin modernste Biotechnologien, die sich vor allem auf Antikörpertechnologien stützen, um kontinuierlich innovative und neue Medikamente zu entdecken und zu entwickeln.

Wir sprechen in dieser Anhörung über den Wirkstoff Burosumab, welcher bei der seltenen Erbkrankheit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie, XLH, eingesetzt wird.

Ich würde nun gerne an Herrn Dr. Döbß weitergeben, damit er die wichtigsten Punkte zu Burosumab kurz zusammenfasst und die wesentlichen Aspekte adressiert, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung angesprochen wurden. Herr Professor Hecken, ist es okay, wenn ich an Herrn Döbß weitergebe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Herr Döbß, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Döbß (Kyowa):** Vielen Dank, lieber Herr Sibeijn. Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, auch von mir noch einmal einen guten Morgen! Vielen Dank für die Gelegenheit, vor diesem Gremium über Burosumab mit Ihnen sprechen zu können. Herr Sibeijn hat die Indikation eben schon genannt. Sie haben das wahrscheinlich auch im Dossier alles nachlesen können. Lassen Sie mich kurz vier Meilensteine, die in der Zulassungshistorie von Burosumab wichtig waren, Revue passieren, die den Wert dieser Therapie von unserer Seite noch einmal unterstreichen.

Wir hatten im November 2014 die Orphan Drug Designation seitens der EMA erhalten. Burosumab wurde daraufhin im Februar 2018 zugelassen. Aber die EMA hat auch schon im Jahre 2017 Burosumab als Outstanding Innovation gewürdigt. Auch im Jahr 2017 – darauf möchte ich besonders hinweisen – hat das Paul-Ehrlich-Institut im Juli ein Arzneimittel-Härtefallprogramm aufgrund des angezeigten hohen therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung XLH genehmigt.

Insbesondere wollen wir an dieser Stelle auf die von Ihnen genannten Punkte eingehen. Ich wiederhole sie: Sie haben die Studie UX023-CL301 angesprochen, eine Phase-III-Studie, und gefragt, wann die verfügbar war; das werden wir ausführlich diskutieren können. Sie haben auch den Stellenwert von Burosumab in der Therapie im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie angesprochen. Ich denke, da sind die Kliniker gefragt, das noch einmal darzustellen. Des Weiteren nenne ich den Serumphosphatspiegel und die radiologischen Scores. Auch darauf werden wir noch sehr intensiv eingehen können. Ich nenne auch die weiteren Studien und wann damit zu rechnen ist. Wir haben von der EMA eine Auflage über das Conditional Approval erhalten. Insofern werden wir auch hier alle Punkte adressieren.

Kurz zur Erkrankung selbst. Die XLH ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die durch skelettale Deformitäten, bedingt durch die voranschreitende Knochenerweichung, eingeschränktes Wachstum und insbesondere anhaltende chronische Schmerzzustände wegen eines Mangels an Phosphat im Blut gekennzeichnet ist. Die Patienten im Kindesalter mit XLH haben eine extrem verschlechterte

Lebensqualität, die gekennzeichnet ist durch – ich wiederhole mich – chronische Schmerzen, stark eingeschränkte Mobilität und dadurch auch Teilhabe am normalen Leben sowie insbesondere auch funktionelle Einschränkungen und, was immer noch dazukommt, eine schlechte Therapieadhärenz der verwendeten Supplementationstherapie. All dies geht einher mit einer Verschlechterung der Rachitis, weiterer Manifestation der XLH und erheblichen Nebenwirkungen auch der bisherigen Therapien. Bis zu 40 Prozent der kindlichen Patienten, die so in der Supplementationstherapie therapiert werden, können unter nierenbedingten Erkrankungszuständen leiden. Unseres Erachtens zeigt dies bereits sehr klar, dass die supplementierenden Therapieoptionen nicht die zugrunde liegende Pathogenese adressieren. Dies reduziert den therapeutischen Nutzen dieser bisher verwendeten Therapien aus unserer Sicht doch sehr stark.

Unsere Studien zeigen durch den einzigartigen Wirkungsmechanismus einen normalisierten Phosphatlevel, eine wirklich substanzielle Reduktion der Rachitissymptomatik bis hin zur Heilung – es liegt auch ein bisschen an der Definition der verwendeten Scores – und verhindern damit auch ein weiteres Voranschreiten der XLH. Dies ist sicherlich einhergehend mit einer sehr deutlich verbesserten Mobilität und Lebensqualität der betroffenen kindlichen Patienten. Burosumab, Crysvida, wie der Brand Name ist, hat dabei ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil ohne signifikante ernste Nebenwirkungen. Wie gesagt, die XLH ist eine seltene Erkrankung. Wir sehen darin, dass Crysvida das Potenzial hat, hier nachhaltig die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, indem der pathologische Phosphatverlust verhindert und somit die XLH-Symptomatik deutlich verbessert wird. Unser Produkt Crysvida mit dem Wirkstoff Burosumab ist ein neu entwickelter humaner Antikörper, der als einzige biochemisch kausale Therapieoption zur Behandlung von Kindern zwischen 1 und 17 Jahren mit XLH und entsprechend gutem Sicherheitsprofil seit April dieses Jahres zur Verfügung steht.

Wir haben in der Stellungnahme die 40-Wochen-Daten der Phase-III-Studie nachgereicht. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den im Dossier dargestellten pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205. Wir plädieren insbesondere aus diesem Grund dafür, dass alle dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung aus unserer Sichtweise zu berücksichtigen sind. Sie sind alle klinisch relevant. Ich denke auch, dass die Kliniker da heute noch einmal Klarheit verschaffen können. Das trifft insbesondere die Scores der radiologischen Bildgebungsverfahren, RSS und RGI-C, die Bedeutung der XLH-spezifischen biochemischen Parameter, nämlich des Serumphosphatspiegels – Sie haben es angesprochen –, und auch die alkalische Phosphatase als auch die Berücksichtigung der Lebensqualitätserhebungen, wie sie in den Studien erfolgt sind, insbesondere die verwendeten Messinstrumente POSNA-PODCI, PROMIS, SF-10, auch 6-Minuten-Gehstrecke und weitere.

Wir freuen uns, insbesondere weil es heute die erste Anhörung ist, mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte zu besprechen und zu diskutieren. Wir beantworten jegliche Fragen, die auch über die Stellungnahme hinausgehen, insbesondere auch zu den dargestellten Ergebnissen der Phase-III-Studie UX023-CL301. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Bevor wir zu den nachgereichten Daten kommen, die erste Frage vielleicht an die Praktiker, auch weil das in den Stellungnahmen eine große Rolle gespielt hat. Es geht um den Stellenwert der Endpunkte RSS und Serumphosphat. Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte sagen. Sie

haben in der Stellungnahme ganz klar zum Ausdruck gebracht, dass Sie eine Überlegenheit von Burosumab im Vergleich zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sehen. Vielleicht könnten Sie dies an dieser Stelle noch vertieft darstellen. – Herr Schnabel, bitte.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrter Herr Hecken! Die Therapie der X-chromosomalen hypophosphatämischen Rachitis fußte bis vor kurzem auf dem Prinzip: Ich führe dem Organismus Phosphat mehrfach täglich zu und hoffe, dass die Resorption dieses Phosphats mit aktivem Vitamin D dann dazu führt, dass im Blut einigermaßen Serumspiegel erreicht werden können. Dieses „Ich kippe oben das rein, was ich unten verliere“ war leider über 50 Jahre – so lange kennt man dieses Krankheitsbild – die Therapie der Wahl, die dann im täglichen Alltag so aussah, dass die Kinder das Medikament Phosphat vier- bis sechsmal am Tag zu sich nehmen mussten. Da ist das erste Problem schon immer gewesen, dass es eigentlich gar keine Präparation für das Kindesalter für das Phosphat gab und häufig dieses Medikament über Einzelfallanträge in der Schweiz beantragt werden musste, damit man überhaupt Phosphat so dosieren kann, dass es kindgerecht ist. Dann ist es so: Die Kinder mussten in die Schule oder in den Kindergarten. Entweder hatte man ein Handy oder früher einen Wecker, der alle drei Stunden klingelte und dem Kind das Signal gab: Jetzt musst du wieder das Fläschchen Phosphat, das Mama oder Papa dir abgepackt hat, nehmen, damit über eine möglichst große Zeit des Tages ein konstanter Phosphatspiegel erreicht wird. Nimmt man das mit einem Mal, ist das Phosphat nach zwei Stunden komplett ausgeschieden. Das Phosphat selber wirkt saluretisch, das heißt, die Kinder haben häufig Bauchschmerzen und Durchfall, weichen Stuhl, was die Einnahme des Präparats durchaus schwierig gestaltet.

So war viele Jahre die Therapie. Zusätzlich gab man, wie gesagt, aktives Vitamin D, um aus dem Darm die Phosphatrückresorption zu steigern. Darunter erreichte man eine subnormale Normalisierung des Knochenstoffwechsels, sprich: die alkalische Phosphatase als Osteoplastenmarker, also einem Marker, der uns angibt, was in den Knochen passiert, konnte in der Regel nie normalisiert werden, war aber immer unser Marker, um die Therapie zu steuern.

Was man mit dieser Therapie nie erreichen konnte, waren normale Phosphatspiegel im Blut. Dazu ist das FGF23, der Faktor, der durch den Gendefekt verstärkt gebildet wird, zu stark und wird durch die Phosphatgabe auch noch zusätzlich angereizt, weil er eine Funktion im Phosphatstoffwechsel hat, dass man nie normale Phosphatspiegel erreicht hat. Das durfte auch eigentlich gar nicht das Ziel sein, weil man das nur erreicht hätte, in dem man massiv aktives Vitamin D gibt. Das führt dazu, dass es neben dem Phosphat auch zur vermehrten Rückresorption von Kalzium kommt, man bekommt im Blut eine Hyperkalzämie, eine Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut, was zur Verkalkung in der Niere führt. Von daher musste man sehr genau die Therapie steuern, die schwierig war. Zudem, wie gesagt, bekam man den Knochenstoffwechsel nicht 100-prozentig normalisiert. Das führte auch dazu, dass besonders in Phasen schnellen Wachstums um die Pubertät oder das erste und zweite Lebensjahr der Knochen nicht gut mineralisiert war und die körperabhängigen Partien, sprich: die Beine, mit einer Verbiegung, mit X- oder O-Bein-Stellung reagierten.

Was man auch nicht erreichte, war, dass man die Endgröße der Patienten nennenswert beeinflussen konnte. Die Patienten erreichen, auch wenn sie einigermaßen gut behandelt sind, immer eine Endgröße im Bereich der grenzwertigen Kleinwüchsigkeit. Das heißt,

Mädchen werden zwischen 150 und 153 cm groß als erwachsene Frauen und Männer etwa 165 bis 167 cm.

Bei Burosumab ist die Applikation eine andere, man gibt es nicht oral, mehrfach täglich, sondern es wird einmal alle vierzehn Tage subkutan appliziert. Man sieht schon nach ein, zwei subkutanen Injektionen einen Anstieg der tubulären Phosphatrückresorption, die die Basis dafür ist, dass überhaupt dieses Medikament im Organismus wirkt. Ich verliere nicht mehr 30, 40 Prozent meines Phosphats, sondern nur noch 4 bis 5 Prozent, so wie es normalerweise auch physiologisch ist. Mit der verminderten Ausscheidung von Phosphat kommt es im Blut zum Anstieg und zum Erreichen eines Serumphosphatwerts in dem unteren Normbereich. Dieses Phosphat geht dann verstärkt in den Knochen und sorgt dafür, dass sich der Knochenumsatz normalisiert. Ein Marker für die Normalisierung dieses Knochenumsatzes ist die alkalische Phosphatase. So ist der Mechanismus. Der zeigt sich sehr schön innerhalb kurzer Zeit biochemisch bei den Patienten unter Burosumab.

Nach etwa drei, vier, sechs Monaten kann man dann einen radiologischen Score noch zusätzlich nutzen, um zu demonstrieren, dass man das, was wir biochemisch sehen, also Normalisierung der Parameter, und auch die ursprünglichen, zu Beginn der Studien nachweisbaren Mineralisationsstörungen an der Wachstumsfuge nicht mehr sieht, und der Knochen entspricht nach etwa fünf, sechs Monaten einem völlig knochengesunden Patienten. Wenn die Knochenmineralisation so gut ist, dann traut sich das Kind oder der Jugendliche mehr, seine Knochen auch zu belasten, was vorher einfach schmerzhaft ist. Wir sehen dies bei der initialen Behandlung. Kinder, die noch nie behandelt worden sind, kommen im zweiten Lebensjahr zu uns, können kaum laufen. Werden die dann behandelt und kommen nach zwei, drei Monaten zur Vorstellung, dann laufen die. Die Eltern schauen einen an und sagen: Wenn ich einmal einen Herrgott in Weiß sehen wollte, dann steht er jetzt vor mir. Denn das, was das Kind alles vorher nicht konnte, kann man mit der Substitutionstherapie, früher Phosphat und aktivem Vitamin D, zwar einigermaßen, in einem Bereich von 80 bis 85 Prozent Normalisierung des Knochens, aber jetzt unter Burosumab unter einer kompletten Ausheilung des kompletten Knochenstoffwechsels erreichen.

Wir haben im Moment nur die Basis von 64 Wochen. Deswegen sind wir als Kliniker genauso gespannt wie auch Sie, wie sich das langfristig entwickelt. Aktueller Stand der Zahlen ist, dass sich das, was sich nach den Injektionen über den Zeitraum von 64 Wochen darstellt, danach weiter darstellt und es zu keinem Ablassen der Antikörpertherapie kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnabel. – Herr Partsch, ergänzend?

**Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrtes Plenum! Ich glaube, Herr Schnabel hat die physiologischen Zusammenhänge gut dargestellt. Ich will ganz kurz auf die funktionellen Defizite eingehen, die diese Kinder haben. Verspätetes Laufen, Schmerzen in den Knochen, Muskelschwäche in den Beinen, das heißt, diese Kinder sind in ihrer frühkindlichen Entwicklung schwer gestört. Jeder Kinderarzt, der Vorsorgeuntersuchungen macht, würde ihnen sofort Ergotherapie, Physiotherapie und sonst etwas verordnen, was aber nicht von wesentlichem Erfolg gekrönt sein wird, solange das grundsätzliche Problem nicht gelöst ist. Dieses wird jetzt kausal durch Burosumab gelöst, und Sie können tatsächlich nach wenigen Injektionen sehen, dass die Kinder deutlich besser laufen, ein normaleres Gangbild haben. Ich weiß nicht, ob Sie schon einmal ein Kind mit

unbehandelter XLH haben gehen sehen. Ich will das einmal ganz kurz vormachen, damit Sie sich das vorstellen können.

(Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED) führt das Gangbild vor)

Die Beine sind nicht so, sondern häufig so, die Füße stehen nicht so, sondern so, zum Teil laufen die auf den Außenknöcheln. Dann geht das ganze Gangbild so: Die Hüfte schaukelt hin und her. Sie können sich vorstellen, dass damit ein Kind einen Wettlauf zur Sandkiste nicht gewinnen kann, wenn es überhaupt bis zur Sandkiste kommt.

Nach wenigen Monaten ist dieses Gangbild deutlich verbessert. Wir sehen das immer, wir lassen die Kinder den Flur entlanglaufen, hin und zurück, einmal langsam, einmal schnell. Herr Schnabel hat es angedeutet, die Mütter sagen: Das ist ein anderes Kind. Es traut sich in die Sandkiste, es ist motorisch besser, und die Möglichkeit für eine normale motorische Entwicklung ist dann gegeben. Diese Dinge normalisieren sich unter der traditionellen Therapie nicht. Sie werden etwas besser, aber sie normalisieren sich nicht. Das sieht man je nach Altersstufe. Ich behandle seit über 30 Jahren Patienten mit XLH. Auch Jugendliche zeigen immer noch dieses auffällige Gangbild. Die laufen vielleicht nicht mehr auf den Außenknöcheln, aber sie haben kein normales Gangbild und keine normale Gehstrecke und Laufgeschwindigkeit. Insofern ist das auch funktionell ein Quantensprung in der Therapie der XLH.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Jetzt habe ich zwei Wortmeldungen. Zunächst Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte eine Frage zu dem historischen Vergleich. Im Dossier wird der historische Vergleich nicht als adäquat beschrieben, da es nicht klar ist, ob die richtigen Patientendaten miteinander verglichen wurden. Vielleicht können Sie das noch näher erläutern, denn das ist wesentlich dafür, wie wir das bewerten können.

Eine Frage zur Phase-III-Studie. Ich weiß nicht genau, wann die jetzt war. Können Sie noch etwas zur Lebensqualität sagen? Sie haben auch den SF-10 in der Phase-III-Studie erhoben. Das wäre ein sehr relevanter Endpunkt für uns. Wie sind da die Ergebnisse?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Ich würde auf Ihre Fragen, Frau Teupen, kurz antworten. Die UX023-CL002-Studie als historische Kontrolle ist eine der Studien, die von der EMA im Rahmen der Zulassung bewertet und auch beachtet worden sind. Ihre Frage zielt darauf: Wie ist die durchgeführt worden? Hier sind Kinder aus zwei Zentren aus den USA, einem Zentrum in Kanada, einem Zentrum in Frankreich retrospektiv angeschaut worden. Hier sind also die Akten durchgegangen worden und auch Röntgenbildpaare im Abstand zwischen 9 und 18 Monaten verglichen worden. Das waren alles Kinder, die eine gesicherte Phosphatdiabetes, XLH-Diagnose, hatten und auch unter konventioneller Therapie gelaufen sind. – So viel erst einmal dazu.

Die Frage nach den Lebensqualitätsendpunkten, die Sie angesprochen haben: Der SF-10 ist als Fragebogen eingesetzt worden, ist vom G-BA in der Bewertung zunächst einmal nicht anerkannt worden. Unser Bestreben als Unternehmen ist selbstverständlich, herauszufinden, wie sich die Lebensqualität unter einer solchen Erkrankung respektive der dann folgenden kausalen Therapie auch tatsächlich entwickelt. Man sieht in der einarmigen Studie UX023-

CL201 eine Verbesserung in diesem Bereich, in der kontrollierten Studie UX023-CL301 gegen aktive Kontrolle sieht man keine Verbesserung, weil auch die Ausgangslagen der beiden Patientengruppen sehr ähnlich waren. Da hat sich also nicht sehr viel getan.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe an die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie eine Rückfrage zu den Endpunkten. Es ging im Prinzip – um es kurz zu wiederholen – um die alkalische Phosphatase, um die Phosphatspiegel und auch um den Endpunkt RSS. Sie haben jetzt geschildert, welche Relevanz das im klinischen Alltag hat. Die alkalische Phosphatase bildet die Osteoplastenaktivität ab. Sie haben gesagt, dass man das unter der Substitutionstherapie, der herkömmlichen Therapie, zur Therapiesteuerung benutzt hat. Meine Frage ist: Welche Relevanz hat es jetzt unter der Burosumab-Therapie? Braucht man das dann noch als Instrument zur Therapiesteuerung?

Eine ähnliche Frage habe ich zum Phosphatspiegel. Der wurde früher nicht herangezogen, weil er nicht brauchbar war, weil man Phosphat in diesem Maße von außen zugeführt hat. Jetzt sagen Sie, es ist ein relevanter Endpunkt. Bitte gehen Sie darauf noch einmal ein. Pathophysiologisch ist das ganz eng mit der fehlenden Phosphataufnahme verknüpft. Vielleicht könnten Sie noch darauf eingehen, was das jetzt unter dieser zielgerichteten kausalen Therapieoption für eine Bedeutung hat. Das Gleiche auch zum Endpunkt RSS, dass man praktisch eine radiologische Bestätigung hat. Was heißt das konkret? Was leiten Sie daraus ab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel, bitte.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Ich bin geschäftsführender Vorstand der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie und zudem Leiter der Arbeitsgruppe Knochen innerhalb unserer Gesellschaft und arbeite in der Charité als leitender Oberarzt. Früher war es, wie gesagt, so, dass wir den Pathomechanismus mit unserer Therapie nicht überwinden konnten. Es war überhaupt nicht möglich, ein normales physiologisches Serumphosphat bei diesem Patienten zu erreichen. Man nutzte die Parameter Parathormon, alkalische Phosphatase und Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin als Steuerungsmechanismen der Therapie. Röntgenbilder wurden in der Regel immer nur initial bei Diagnosestellung durchgeführt, dann vielleicht noch einmal nach einem Jahr, aber dann wurden Röntgenbilder nur noch dann angefertigt, wenn man den Eindruck hatte, es gibt eine Beinachsenfehlstellung, die man so nicht gut erkennt, weil die Kinder häufig tendenziell adipös sind. Dann hat man noch einmal eine Röntgenganzbeinaufnahme gemacht. Aber ansonsten spielte die Radiologie nicht eine so große Rolle. Wir wussten, dass wir nie eine komplette Ausheilung an den Wachstumsfugen erreichen können.

Unter der Therapie mit Burosumab können wir den Serumphosphatspiegel als den Zielparameter ansehen. Man sollte ihn immer in Verbindung mit der Phosphatausscheidung im Urin sehen, denn das ist die Basis dafür, dass ich im Blut einen normalen Serumphosphatspiegel erreiche. Jetzt ist es so: Man orientiert sich am Serumphosphat, daneben aber an der tubulären Rückresorption und der alkalischen Phosphatase. Die alkalische Phosphatase ist der Marker dafür, was im Knochen so passiert. Initial könnte er unter einer solchen Therapie auch ansteigen, weil sich der Körper natürlich freut: Endlich habe ich genug Phosphat, und ich kann ein Kalziumphosphatprodukt im Knochen herstellen,

dieses Hydroxylapatit, das den Knochen fest macht. Im Laufe der Therapie wird sich die alkalische Phosphatase normalisieren. Das ist ein zusätzlicher Marker zu dem Serumphosphat und der tubulären Phosphatrückresorption, der uns anzeigt: Wir sind hier ziemlich genau auf dem richtigen Wege.

Strahlenbelastungen sollte man im Kindesalter möglichst minimieren. Es gibt immer wieder Meldungen in der Presse, dass auch geringe Strahlenbelastungen langfristig gefährlich sein können. Von daher ist das Radiologische in dem Studiendesign wichtig gewesen. Aber in den Leitlinien unserer Gesellschaft, die wir bei der AWMF hinterlegt haben, geht man mit diesen radiologischen Untersuchungen sehr konservativ um. Es ist jetzt aber in der Betrachtung. Man hat ein neues Medikament und auch noch einen Antikörper in früher Kindheit eingesetzt. Da ist das sicherlich ein zusätzlicher Parameter, der uns die Aussage darüber erlaubt, wie gut die Therapie ist oder in welche Richtung sie geht. Da sehen wir wirklich nach sechs Monaten schon eine Ausheilung an den Wachstumsfugen. Die Patienten haben acht, neun Jahre Therapie hinter sich. Diese Patientengruppe ist in die Studien eingeschlossen. Die Patienten waren fünf bis zwölf Jahre alt, aber im Mittel schon acht, neun Jahre unter einer konservativen Therapie. Die hatten in dem Radiologie-Score noch deutlich pathologische Werte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ist nicht beantwortet, nicht?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Meine Frage war eigentlich: Welche Relevanz hat es unter der neuen Therapieoption? Ist es – das haben Sie beschrieben – für Sie ein Marker für die Wirksamkeit? Meine Frage ist: Was machen Sie, wenn Sie beispielsweise keine Normalisierung der alkalische Phosphatase feststellen würden? Hat es eine Konsequenz? Früher gab es eine therapeutische Konsequenz. Gibt es die? Oder kontrollieren Sie einfach, ob es überhaupt wirkt?

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Die Therapie unter Burosumab wird sehr eng gemonitort. Früher war es auch so, dass wir in der Einstellungsphase die Patienten alle zwei, drei Wochen einbestellt haben und dann eine laborchemische Kontrolle gemacht haben. Nach etwa drei, sechs Monaten hatte man dann ein relatives Steady State unter den Vorgaben, die man damals an eine solche Therapie machte, erreicht. Jetzt steigt man mit einer sehr niedrigen Dosis ein, die jetzt noch einmal auf 0,4 mg/kg heruntersetzt wurde. Darunter kontrolliert man dann in bestimmten Abständen, immer so nach zwei, drei Wochen. In der Titrationsphase schaut man sich an, was das Serumphosphat macht, und man schaut sich an, was die tubuläre Phosphatrückresorption und die alkalische Phosphatase machen. Kommt es nicht zu dem entsprechendem Anstieg des Serumphosphats, dann ist auch nicht zu erwarten, dass sich die alkalische Phosphatase normalisiert, und ich habe sicherlich auch keine Normalisierung der tubulären Phosphatrückresorption. Deswegen kann die Dosis dann in 0,4-mg-Schritten eskaliert werden. Dies ist in etwa drei Monaten erreicht. Dann hat man die Situation: Ich habe eine optimale tubuläre Phosphatrückresorption, mein Serumphosphat ist im unteren Normbereich, aber die alkalische Phosphatase ist in der Regel dann normalisiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kallenbach.

**Frau Kallenbach:** Ich habe eine Frage zur nachgereichten RCT. Sie haben die Ergebnisse schon kurz angesprochen. Wir können diese Ergebnisse nicht vollständig nachvollziehen,

weil die Studienunterlagen leider nicht vollständig sind. Es fehlen zum Studienbericht die Appendizes vollständig, das heißt, die primären statistischen Outputs sind nicht vorhanden. Das Studienprotokoll nach Amendment 1, das, so wie ich es verstanden habe, das finale Studienprotokoll darstellt, ist ebenfalls nicht eingereicht worden. Im Studienbericht stellen Sie aber ganz kurz die Änderungen im Protokoll-Amendment 1 dar. Dazu habe ich zwei Fragen. So wie wir es verstanden haben, waren zum Zeitpunkt des Amendment 1 bereits alle Patienten eingeschlossen. Warum wurden die Einschlusskriterien dann noch geändert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Wir haben die RCT nachgereicht, um die eindrucksvollen Ergebnisse der pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 darzulegen. Wir sind uns bewusst, dass es noch kein finaler CSR ist. Aber wir wollten einfach jetzt schon die Daten zeigen, die wir vorliegen haben, und haben Ihnen die Unterlagen nachgereicht und so aufbereitet, wie es uns möglich war, um die Ergebnisse bestätigen zu können, die konsistent zu den pivotalen Studien sind.

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Ich ergänze noch kurz. Das führt auf die Frage, die Herr Professor Hecken ganz am Anfang gestellt hatte, zurück. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 13. April lagen uns diese Daten noch nicht vor. Der CSR in der Form, wie er jetzt dem Gremium vorliegt, ist erst im Juni erstellt worden; der finale Datenschnitt war am 12. Februar. In der Tat ist es so, wie Frau Schulz sagt: Es wird auch hier noch einmal eine Qualitätssicherung des CSR geben und im weiteren Verlauf, im Oktober dieses Jahres, einen weiteren Datenschnitt zum Zeitpunkt 64 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal eine Nachfrage.

**Frau Kallenbach:** Genau. Ich möchte die Frage noch einmal stellen, ob wir es richtig verstanden haben, dass zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendment 1 die Patientenrekrutierung abgeschlossen war und ob dann im Amendment 1 die Einschlusskriterien geändert wurden.

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Bei dieser Frage muss ich noch einmal nachschauen. Wenn Sie einverstanden sind, reichen wir das in den nächsten drei Tagen noch nach.

Ich weise noch kurz auf die Situation hin, wie die klinische Entwicklung stattgefunden hat. Wir haben uns als Kyowa Kirin mit einem Entwicklungspartner, mit dem Unternehmen Ultragenyx aus den USA, zusammengefunden. Da liegt die komplette Durchführung der Studien. Deshalb verzeihen Sie, dass ich da nicht spontan antworten kann. Aber das ist sicherlich eine Frage, die wir sehr gut beantworten können.

**Frau Kallenbach:** Meine zweite Frage zum Protokoll-Amendment 1, vielleicht können Sie die beantworten. Sie beschreiben ganz kurz, dass Sie die Version des PROMIS von 1 auf 2 geändert haben. Ich möchte Sie kurz bitten, die Änderungen, die zwischen den Versionen liegen, kurz darzustellen und auch grundsätzlich darzustellen, welche Items Sie aus dem PROMIS ausgewählt haben, wie Sie die ausgewählt haben, wie Sie den Test durchgeführt haben und wie der Score berechnet wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Der PROMIS-Fragebogen wurde zum Teil von den Patienten selbst ausgefüllt, zum Teil auch von dem Elternteil. Für Patienten, die zur Screeningphase ein Alter zwischen fünf und sieben hatten, wurde der Fragebogen von den Eltern ausgefüllt. Die Kinder ab acht durften den Fragebogen selber ausfüllen. Es gab drei Domänen, einmal zum Punkt Schmerz, Fatigue und Mobilität. Unterschieden haben sich die Fragen meines Wissens in den Sportaktivitäten, dass die Freizeitaktivitäten anders abgefragt wurden. Ansonsten ist mir die Versionsänderung so nicht bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kallenbach.

**Frau Kallenbach:** Wie sind Sie mit den Änderungen umgegangen? Soweit ich nachvollziehen kann, gab es eine Änderung der PROMIS-Version in der Domäne Fatigue und in der Domäne Pain Interference. Bei Physical Activity habe ich bisher nicht gesehen, dass es eine Versionsänderung gab. Soweit ich das sehen konnte, sind auch Items zwischen den Versionen hinzugekommen. Wie sind Sie mit diesen Items umgegangen, und wie haben Sie generell die Auswahl der Items dargestellt? Denn Sie haben hier geschrieben, dass Sie einen eigenen Fragebogen aus diesem Item Pool zusammengestellt haben und nicht die vorgefertigten Domänen verwendet haben.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Dazu kann ich Ihnen ad hoc leider nichts sagen. Das ist mir nicht bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann müsste das kurzfristig noch nachgeliefert werden. – Nachfrage.

**Frau Kallenbach:** Genau. Vielleicht können Sie in diesem Zuge auch noch die psychometrischen Eigenschaften Ihrer Fragebogenversion kurz darlegen, welche Untersuchungen Sie selbst durchgeführt haben oder ob es externe Untersuchungen dazu gibt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Mir hat sich gerade eine Frage nach der Interpretierbarkeit des Serumphosphats als Endpunkt in der RCT gestellt. Die Kliniker haben gerade dargestellt, dass Sie das Phosphat früher nie herangezogen haben, weil es durch die orale Einnahme verfälscht ist. Jetzt ist genau das im Kontrollarm der RCT passiert, und Sie haben das gegen Burosumab verglichen. Wie aussagekräftig ist dieser Endpunkt dann überhaupt noch?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Die Blutentnahmen in der randomisierten Studie im experimentellen Arm sind immer in der Mitte des Intervalls gemacht worden. Dementsprechend ist es am selben Tage auch bei den Patienten unter konventioneller Therapie gemacht worden. Wie Herr Schnabel es vorhin schon gesagt hat, die Serumhalbwertszeit einer oralen Phosphatgabe ist sehr kurz, sodass man sicherlich wenig Risiko läuft, gleich in einen Peak hineinzulaufen, wenn man definiert, dass die letzte Serumgabe eine bestimmte Anzahl von Stunden vor der Blutentnahme sein muss. So war es auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe eine zweite Frage zur RCT. Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse fällt auf, dass die Rate an Infektionssymptomen im Burosumab-Arm wesentlich höher ist als im Vergleichsarm. Zum Beispiel berichten 51 versus 18 Prozent Fieber, auch Husten, Erbrechen, Diarrhö, Zahnabszesse, Karies treten häufiger auf. Wie erklären Sie sich diesen Unterschied?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Es sind in der Tat mehr Ereignisse aufgetreten, die mit einer Fremdproteingabe in Verbindung stehen. Das Thema Pyrexie ist hier vor allen Dingen der Treiber. Bei den klassischen kindlichen Infektionen wie Nasopharyngitis, Gastroenteritis sind keine großen Unterschiede zwischen den Armen zu sehen. Es gibt eine mögliche Erklärung. FGF23 als solches, wenn es im Übermaß vorhanden ist, kann unter Umständen eine Immunmodulation im Sinne einer Immunsupprimierung bewirken. Die entfällt natürlich bei der Gabe des Antikörpers, sodass vermehrt solche Zeichen auftreten könnten. Das ist aber eine Spekulation und muss sich sicherlich in der Zukunft noch weiter zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage damit beantwortet, Herr Lenzen? – Okay. Dann habe ich Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Sie haben es schon kurz benannt, Herr Partsch. Noch einmal zur Relevanz der Körpergröße. Hier wird auch geschrieben, dass die klinische Relevanz der Veränderung eigentlich unklar ist. Das würde uns noch näher interessieren. Dies betrifft auch die 6-Minuten-Gehstrecke. Uns fehlen in dem Dossier Relevanzschwellen für diese Erkrankung. Vielleicht können Sie das noch einmal beschreiben, weil diese Faktoren zumindest in einer Studie signifikant sind. Dies würde uns bei der Beurteilung der Patientenrelevanz helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Partsch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED):** Für die Patienten ist das Wachstum extrem wichtig. Kleinwuchs ist in der deutschen Gesellschaft etwas, was schlecht akzeptiert wird, und die Patienten leiden darunter. Viele Eltern bringen ihre Kinder wegen Kleinwuchs in unsere Sprechstunden, auch mit vielen anderen Erkrankungen, auch ganz gesunde Kinder, einfach weil sie klein sind. Herr Schnabel hat es schon gesagt, die Endgrößen unbehandelter XLH-Patienten sind im Kleinwuchsbereich. Es ist klar, dass eine Frau von 1,50 m und ein Mann von 1,60 m bis 1,65 m andere Möglichkeiten der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben hat als einer, der normal groß ist, also eine Frau von 1,69 m und ein Mann von 1,80 m. Insofern ist das für uns Kliniker von hoher Relevanz und für die Eltern, die uns das immer wieder signalisieren, auch. Das bedeutet, dass die Veränderungen in den Studien vom Körperhöhen-z-Score oder auch des Wachstumsgeschwindigkeits-Standard-Deviation-Score als Erfolgsparameter einer solchen Therapie als sehr wichtig anzusehen sind, weil es nämlich zeigt, dass die Kinder ein Aufholwachstum haben. Ohne Aufholwachstum haben sie natürlich auch keine Chance, eine normale Körperhöhe zu erreichen. Das ist die Voraussetzung. Das erste, was wir gerne sehen, ist die Verbesserung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS. Dann wissen wir auch, dass sich der Körperhöhen-SDS verbessert und ein Aufholwachstum stattfindet.

Die zweite Frage bezog sich auf die 6-Minuten-Gehstrecke. Eine vernünftige Gehstrecke, ein vernünftiges Geh- und Lauftempo ist für Kinder in der motorischen Entwicklung absolut unverzichtbar. Von daher ist es von hoher Relevanz und Patientennutzen, wenn sich dort

eine Verbesserung einstellt. Das ist in den Studien auch nachgewiesen worden, und das ist auch die klinische Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen, die erste an den pU. Es geht noch einmal um den 40-Wochen-Datenschnitt. War dieser Datenschnitt vorher geplant? Ehrlich gesagt, habe ich immer noch nicht die Antwort mitbekommen, warum Sie die Appendizes etc. nicht eingereicht haben. Die Fachberatung Medizin hatte dazu schon gefragt. Aber die Antwort ist mir immer noch nicht ganz klar. Danach würde ich gern noch eine Frage an die Kliniker richten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Maessen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Die Auswertung zum Zeitpunkt 40 Wochen ist der primär geplante Datenschnitt in dieser Studie. Es ist noch ein weiterer Datenschnitt geplant, zum Zeitpunkt 64 Wochen, keine Extensionsphase danach. Das wird geschehen, wie ich vorhin schon sagte, 64 Wochen im Oktober, dann der EMA zur Verfügung gestellt werden im Verlauf des Frühjahrs des nächsten Jahres. Das geht auch auf eine Frage von Professor Hecken ein. Auch die Ergebnisse der Extensionsstudie, der UX023-CL201-Studie, werden der EMA spätestens im Juli 2019 vorliegen. Weitere andere Studienergebnisse, Stichwort UX023-CL205-Studie, an Ein- bis Vierjährigen und eine geplante UX023-CL207-Studie sind im Rahmen des pädiatrischen Entwicklungsplans noch nachzuliefern.

Bei der Frage nach den Appendizes, die Sie, Frau Bickel, gerade noch gestellt haben, verweise ich wieder darauf, was wir gerade schon gesagt haben. Wir haben hier eine präliminare Version des CSR vor uns und hatten im Moment dieses Material nicht zur Verfügung. Ich kann an dieser Stelle auch nicht versprechen, ob wir das in den nächsten drei Tagen nachliefern können. Das können wir sicherlich zu einem Zeitpunkt, aber das liegt nicht komplett in unserer Hand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweite Frage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Die richtet sich jetzt wiederum an die Kliniker. Würde man beim Übergang vom Jugendlichen ins Erwachsenenalter weiter therapieren – Burosumab ist noch nicht zugelassen –, was macht man dann eigentlich, gibt man dann weiter Phosphat und Vitamin D3? Oder was ist die Therapie im Erwachsenenalter? Mir ist bewusst, dass Sie Kinderendokrinologen sind. Aber die Kinder werden irgendwann erwachsen. Was macht man da?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel, bitte.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Eine gute Frage, die uns auch schon seit vielen Jahren beschäftigt. Sie sprechen Transition an. Es gibt kein Consensus Statement zur Weiterbehandlung von Erwachsenen mit X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitis. Man hat sich eigentlich so geeinigt, dass man halt niedrigdosiert aktives Vitamin D und Phosphat weiter gibt, aber in einer deutlich abgespeckten Dosierung, und hat empfohlen, wenn Schmerzen auftreten, diese Therapie zu eskalieren. Aber die Datenlage zur Versorgungssituation von Erwachsenen mit XLH, zum Vorgehen, wie die Patienten betreut

werden, wo sie betreut werden, ob beim Orthopäden, Nephrologen, Endokrinologen, ist in unserem System im Moment nicht geklärt, aber auch international nicht geklärt. Wir haben uns im Dezember zu einem internationalen Consensus Meeting getroffen, um zu sondieren, wie die Situation in Europa für die erwachsenen Patienten ist und ob wir nicht auch vielleicht Empfehlungen abgeben könnten, wie die Behandlung im Erwachsenenalter zu handhaben ist. Dass ein solcher Knochen auch im Erwachsenenalter in den Umsätzen, Osteoplasten-, Osteoklasten-Aktivität, Phosphatverlust weiter aktiv ist, das liegt auf der Hand. Von daher muss es so sein, für erwachsene Patienten eine Strategie aufzuzeigen. Wir sind dabei. Es gibt auch schon Daten zur Lebensqualität von erwachsenen Patienten. Aber in Deutschland scheitert das alles daran, dass es nicht wie bei dem pädiatrischen Krankheitsbild die Nephrologen oder die Endokrinologen sind, die diese Patienten betreuen, sondern dass es im Erwachsenenalter sehr querbeet gestreut ist und es ein etabliertes Transitionsprogramm, wie wir es für Diabetes, für Epilepsie oder für rheumatologische Erkrankungen kennen, für die XLH noch nicht gibt. Das sind alles Aufgaben, die auf uns warten und die bewältigt werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrman.

**Herr Gehrman:** Ich hätte zwei Fragen auch zum RCT. Zur ersten Frage. Für die Morbiditätsendpunkte wurden laut den Angaben so genannte GEE-Modelle verwendet. Das sind an sich Modelle, die normalerweise für Zeitreihen verwendet werden. Insofern finde ich es etwas verwirrend, andererseits ist es eine 40-Wochen-Analyse. Wenn ich das richtig verstanden habe – vielleicht habe ich es falsch verstanden –, dann ist das eigentlich nur ein Wert nach Baseline, der in die Analyse eingeht. Der würde in diesem Modell gar nicht dazu passen.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Der 6-Minuten-Gehtest oder auch andere Endpunkte wurden nicht nur zu Woche 40 gemessen, sondern zu mehreren Zeitpunkten. Die 40 Wochen waren der Datenschnitt des primären Endpunkts. Bei dem GEE fließen die Werte, die zuvor aufgenommen wurden, der Zeitverlauf, ein.

**Herr Gehrman:** Vielen Dank. Das ist eine wichtige neue Information.

Meine zweite Frage hängt sehr stark damit zusammen. Gerade wenn es mehrere Zeitpunkte gab, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es auch einmal fehlende Werte gab, die nicht gemessen wurden, recht hoch. Ich sehe in der Stellungnahme gar keine Angaben, wann wie viele Werte fehlten.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Fehlende Werte wurden auch als fehlende Werte betrachtet. Die wurden nicht ersetzt.

**Herr Gehrman:** Die wurden nicht ersetzt. Weil: Ganz hinten in der Stellungnahme stehen ein paar Sensitivitätsanalysen, zumindest zwei, LOCF und Multiple Imputation. Die wurden dann also nicht gemacht?

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Doch. Das waren die Sensitivitätsanalysen, und die zeigen keine unterschiedlichen Ergebnisse zu der primären Auswertung.

**Herr Gehrmann:** Okay. – Dann wäre noch eine Sache hilfreich. Könnten wir das Ausmaß der fehlenden Werte vielleicht in Erfahrung bringen? Wie viele waren das? Das wäre für die Bewertung wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Können Sie noch irgendwie quantifizieren? – Frau Kallenbach.

**Frau Kallenbach:** Wir hatten schon zu den Endpunkten Sicherheit aus dem RCT kurz gesprochen. Welche Analysezeiträume haben Sie verwendet? Das geht aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor. Bei den Wirksamkeitsdaten geben Sie an, dass Sie von Studienbeginn bis Studienwoche 40 auswerten, das heißt, jeder Patient hat eine Exposition von 40 Wochen. Bei den Sicherheitsdaten gibt es auch die Möglichkeit, dass bis zum Datenschnitt im Februar 2018 ausgewertet wurde. Das heißt, die Exposition ist bei mindestens 40 Wochen bei den Patienten. Daran würde sich die Frage anschließen, wie mit dem Treatment Switch umgegangen wurde, der im Kontrollarm zu Woche 64 vorgenommen wurde.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Sie spielen darauf an, dass nach dem Erreichen der 64-Wochen-Frist die Patienten aus dem Standardtherapiearm umgeschwicht werden auf Burosumab. Das war meines Wissens im Februar noch nicht der Fall.

**Frau Kallenbach:** Im Studienbericht findet sich die Aussage, dass ein Patient Studienwoche 66 erreicht hat und damit vom Kontrollarm in den Burosumab-Arm gewechselt ist. Kann ich daraus jetzt entnehmen, dass Sie die Sicherheitsdaten bis Februar 2018, das heißt mit mindestens 40 Wochen Exposition, ausgewertet haben?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Ja, der Datenschnitt ist am 24. Februar 2018 erfolgt.

**Frau Kallenbach:** Dann wäre es auch schön, wenn Sie die Expositionszeiten noch vorlegen könnten.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Ich denke, das können wir sicherlich nachfragen und auch in kurzer Frist nachreichen.

**Frau Kallenbach:** Wenn ich gleich anschließen darf. Ich habe eine Frage zur Auswertung der Gehfähigkeit. Da beschreiben Sie in den einarmigen Phase-II-Studien, dass Sie eine modifizierte Variante gewählt haben, die vom ATS-Statement abweicht. Ich möchte Sie bitten, kurz darzustellen, wie genau der Test durchgeführt wurde und ob das auch die RCT betrifft.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Bei dem 6-Minuten-Gehtest handelt es sich um einen Test, bei dem die Patienten 6 Minuten gehen müssen, und danach wird die Laufstrecke gemessen. In der Regel wird ein Messrad dazu verwendet. Aber wie Herr Professor Partsch schon mitgeteilt hat, liegt eine Unsicherheit der Patienten beim Gehen vor. Des Weiteren brauchen sie auch ihre Arme, um sich auszubalancieren, um überhaupt gehen zu können. Von daher war es ein hohes Sicherheitsrisiko, ein Messrad zu verwenden, weshalb man sich dazu entschlossen hat, per Metermaß die Gehstrecke abzumessen. Des Weiteren hat man Bedenken gehabt, dass durch das Messrad die Motivation fehlt, um die 6 Minuten durchzuhalten, und hat aus diesem Grund Softringe an jene Pylone gelegt, an denen die

Kinder es einmal aufnehmen und ablegen konnten, damit sie motiviert genug sind, die 6 Minuten zu gehen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Die Durchführung des Tests war standardisiert. Die Trainer an den jeweiligen Zentren haben Schulungen erhalten. Diejenigen, die es durchgeführt haben, waren auf maximal zwei Personen pro Zentrum begrenzt. Die sind im Rahmen dieses Trainings auch zertifiziert worden.

**Frau Kallenbach:** Dann möchte ich fragen, ob dies auch im RCT so durchgeführt wurde.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Das ist in genau der identischen Weise durchgeführt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben wir das. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte kurz nachfragen. Wir haben in den letzten paar Minuten diverse Nachfragen bezüglich des RCT von der FB Med gehört. Sie selber haben gesagt, dass die Appendizes möglicherweise nachgeliefert werden können, möglicherweise aber auch nicht, je nachdem, wie aus den USA die Daten kommen, und auch der CSR vorläufig ist. Frau Schulz, Sie haben gesagt, Sie sehen die einarmigen Phase-II-Studien, die pivotal waren, als maßgeblich an, und haben unterstützend die RCT eingereicht, so hatte ich es zumindest initial gehört. Jetzt meine Frage: Wann müssten Sie eigentlich die RCT-Ergebnisse bei der EMA einreichen? So wie ich es verstanden habe, haben wir jetzt relativ ad hoc nicht vollständige Daten zum RCT bekommen. Die sollen zwar bestätigend sein, entsprechen aber nicht den Vorgaben eines normalen Dossiers. Wann müssen Sie bei der EMA diesen Bericht und die Ergebnisse der Phase-III-Studie denn eingereicht haben, auch den 40-Wochen-Schnitt?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Wie schon vorhin ganz kurz erwähnt, die 64-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten Studie liegen im Oktober vor. In der Befristung der Zulassung der EMA steht, dass die bis zum Mai 2019 dort eingereicht werden müssen, was technisch sicherlich keine Schwierigkeit sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber das sind dann die 64-Wochen?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Das sind die 64 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die 40-er brauchen Sie der EMA nicht vorzulegen?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Auch die werden der EMA sicherlich vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber da gibt es keine Frist?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Da gibt es keine Frist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage von Herrn Mayer ist ja: Wann erfüllt die RCT die Anforderungen an eine vernünftige Dossievorlage? Daraus könnten wir möglicherweise eine Befristung machen. Bevor man jetzt „Jugend forscht“ macht und auf der Basis von irgendwelchen nachgepflegten, teilweise nachvollziehbaren, teilweise dann auch nicht validen Daten irgendetwas erhärtet: Die 40-Wochen-Daten müssen bei der EMA nicht

vorgelegt werden. Sie werden wahrscheinlich irgendwann vorgelegt, aber da können Sie keinen klaren Zeitraum nennen?

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Wie gesagt, die EMA hat einen klaren Zeitraum vorgegeben. Bis dahin wird es natürlich auch vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für die 40 Wochen? Für die 64 Wochen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Für die 40 Wochen sicherlich auch, weil das der primäre Endpunkt der Studie war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wann ist das?

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Gerade auch zur Ergänzung dieser Frage, Herr Mayer: Die Vorlage der UX023-CL301-Studie bei der EMA ist im Juli 2019. Dort werden auch die 40-Wochen-Daten vorliegen müssen, weil das der primäre Endpunkt der Studie war und die 64 Wochen die Extension-Phase. Nach den 64 Wochen wird der Vergleichsarm vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, beides zusammen Mitte nächsten Jahres.

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Genau. – Vielleicht noch in Ergänzung dazu: Auch bei der Studie UX023-CL201 ist die Extension-Phase nach 160 Wochen. Auch da haben wir die Obligation, im Juli 2019 die Daten nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Eigentlich wollte ich die gleiche Frage stellen wie Herr Mayer. Mir ist es nicht ganz klar, Mai, Juni, was ist denn jetzt der Zeitpunkt, zu dem es bei der EMA eingereicht werden muss?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Döb.

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Frau Bickel, vielen Dank für die Frage. Es ist tatsächlich so: Für die Studie UX023-CL205, die auch als pivotale Studie bei der EMA zur Zulassung eingereicht wurde, haben wir die Obligation, im Mai 2020 die Extension-Phase nachzureichen. Da kam es sicher ganz kurz zu einer Verwechslung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und die RCT?

**Herr Dr. Döb (Kyowa):** Nein, die RCT im Juli 2019.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir einmal Mai 2020, einmal Juli 2019. Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Frage an die Kliniker zur Adhärenz. Wir hatten hervorgehoben, dass es Adhärenzprobleme bei der bisherigen Therapie wegen der Notwendigkeit der Gabe alle paar Stunden von Phosphat gebe. Insbesondere in Wachstumsphasen, wo es besonders kritisch ist, gebe es Probleme, beispielsweise in der Pubertät. Können Sie das noch einmal erklären? Sie haben es hervorgehoben, drohender Kleinwuchs und vor allem Achsenfehlstellungen, die auch entstehend sein können, X- und O-

Beine. Warum haben gerade Jugendliche in der Pubertät, wo man denkt, es hat für sie eine besondere Relevanz, dass sie wachsen und keine verkrümmten Beine haben, ein solch großes Adhärenzproblem, das wir potenziell unter Burosumab besser sehen würden? Vielleicht können Sie da etwas erzählen.

**Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED):** Sie setzen für die Jugendlichen ein logisches Denken voraus. Das ist in der Pubertät schwierig, wie wir alle aus eigener Erfahrung wissen. Das heißt, die wissen das logisch, theoretisch alles, aber sie können es im Alltag nicht umsetzen. Das Adhärenzthema fängt mit Beginn der konventionellen Therapie an. Stellen Sie sich vor, Sie haben ein kleines Kitakind, und das muss fünf-, sechsmal am Tag eine bestimmte Menge flüssiges Phosphat trinken. Wie setzen Sie das im Alltag um? Extrem schwierig. Herr Schnabel hat darauf schon hingewiesen. Jede Dosis, die fehlt, ist für die Mutter so ein unterbewusstes Schuldgefühl, dass sie ihrem Kind nicht die optimale Therapie gegeben hat. Wenn es dann im Endeffekt auf eine Umstellungsosteotomie, also eine Umstellungsoperation hinausläuft, dann sagt die Mutter: Ja, das waren meine vielen fehlenden Gaben, die ich dem Kind nicht geben konnte. – Das ist auch für die innerfamiliäre Konstellation eine ganz schwere Situation. Das Adhärenzthema fängt mit Beginn der Therapie an, kumuliert natürlich in der Pubertät, wie viele Therapien, das wissen Sie vom Diabetes usw. auch. Es gibt da besonders schwierige Phasen, die losgelöst von der logischen Denkweise sind, dass die Patienten das eigentlich verstärkt einhalten müssten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, erledigt? – Ich schaue in die Runde. – Noch einmal die FB Med.

**Frau Kallenbach:** Ich habe eine Frage an die Experten. Ich möchte Sie bitten, zum Schmerzbild der betroffenen Kinder, zur Ausprägung und Art der Schmerzen und ob hier eher chronische oder akute Schmerzen im Vordergrund stehen, etwas zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Wir können es nicht so gut evaluieren, weil die Kinder in der Regel klein sind, wenn wir die Diagnose stellen. Ich habe versucht, es vorhin schon einmal kurz zu skizzieren. Wir haben häufig ein Kind, das fünfzehn, sechzehn, siebzehn Monate ist, eigentlich in einem Laufalter, und die Eltern präsentieren uns das Kind mit diesen Beindeformierungen, ein Kind, das sich ungern hochzieht und auch nicht gerne laufen möchte. Nach wenigen Monaten der Substitutionstherapie – im Moment spreche ich noch von der konventionellen Therapie – sehen wir, dass diese Kinder angefangen haben, sich aufzurichten und auch zu laufen. Wir spekulieren, dass es die unzureichende Mineralisierung des Knochens ist, die an der Knochenhaut einen Schmerz hervorruft und das Kind nicht laufen lässt. Später haben die Kinder mehr chronische Schmerzen, insbesondere diejenigen, die eine verstärkte Beinachsenfehlstellung haben. Dann kommt es zu Belastungen nachgeordneter Gelenke, die im Erwachsenenalter sicherlich in eine mehr oder weniger stark ausgeprägten Arthrose münden. Der Schweregrad der Beinachsenfehlstellung entscheidet darüber, wie stark die immer latent vorhandenen chronischen Schmerzen sind.

**Frau Kallenbach:** Danke. Daran schließt sich für mich die Frage an Kyowa Kirin an: Sie haben im RCT die Face Pain Scale Revised eingesetzt zur Erhebung von Schmerzintensität.

Ich möchte Sie bitten, kurz darzustellen, inwieweit Sie die Testanleitungen umsetzen konnten und welchen Bezugszeitraum Sie gewählt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Wir haben mit zwei Messinstrumenten den Endpunkt Schmerz erhoben, zum einmal eine Domäne aus dem PROMIS-Fragebogen und einmal den Face Pain Scale, der keine signifikanten Werte zeigte. Hier waren Gesichter abgebildet, bei denen Kinder einordnen sollten, welchen Schmerz sie empfinden. Allerdings zeigten die Werte bei Baseline schon, dass die Kinder keinen Schmerz hatten, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass sie nur eine dauerhafte Schmerzbelastung kennen und gar keinen Normalzustand haben. Deswegen konnten sie gar nicht ausmachen, wie ein Leben ohne Schmerz, ohne Beeinträchtigung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage.

**Frau Kallenbach:** Können Sie den Bezugszeitraum bitte noch nennen?

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Wann der Endpunkt gemessen wurde?

**Frau Kallenbach:** Nein, die Frage ist, auf welchen Zeitraum sich die Frage nach Schmerzen bezog.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Die Face Pain Scale enthält keine Fragen, es sind nur Gesichtsabbildungen.

**Frau Kallenbach:** Ich kenne die Face Pain Scale. Die Anforderungen des Testanleiters ist, dass die Kinder zeigen sollen, wie viele Schmerzen sie gerade haben. Das wäre dann der Bezugszeitraum, die Abfrage von akuten Schmerzen.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa):** Genau.

**Frau Kallenbach:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Schwalm.

**Frau Dr. Schwalm:** Ich hätte eine Frage an die Experten und eine zweite Frage an den Hersteller zu den Patientenzahlen. Es geht jetzt noch einmal um die konventionelle Therapie. So wie ich es verstanden habe, werden die Kinder aktuell behandelt, bis sie 18 sind, oder bis sie das Ende der Skelettwachstumsphase erreicht haben? Das ist die Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Partsch.

**Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED):** Die Kinder werden bei uns behandelt, bis sie 18 Jahre alt sind, also auch nach dem Wachstumsalter. Dann werden sie an den Internisten überführt oder den weiterbehandelnden Arzt. Ich persönlich kenne kein Elternteil, das noch eine konsequente Therapie erhält.

**Frau Dr. Schwalm:** Nun die Frage an den Hersteller. Es geht um die Patientenzahlen. Burosumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche, die noch in der

Skelettwachstumsphase sind. Für uns bestand große Unsicherheit bezüglich des Anteils der über 14-Jährigen, die dann noch mit Burosumab behandelt werden bzw. die dann noch in der Skelettwachstumsphase sind. Wir gehen davon aus, dass der Anteil, den Sie jetzt angesetzt haben, tendenziell unterschätzt ist. Sie haben jetzt 20 Prozent angesetzt. Für mich war in der Stellungnahme nicht ganz klar, woher der kommt. Sie haben gesagt, der kommt wohl nicht aus dem Härtefallprogramm. Das ist für mich einfach nicht klar. Deswegen bitte ich Sie, noch einmal zu erläutern, wie Sie es begründen, dass Sie diese 20 Prozent für die 14- bis 18-Jährigen wählen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Döß, bitte.

**Herr Dr. Döß (Kyowa):** Zur Epidemiologie. Wir haben das Arzneimittelhärtefallprogramm im Juli letzten Jahres genehmigt bekommen. Daraus haben wir gesehen, dass der Anteil derjenigen, die über 14 sind, 20 Prozent der Gesamtgruppe ausmachen. Wir haben diesen Anteil im Dossier entsprechend übertragen. Ich muss hier dazusagen, dass Ihre Anmerkung richtig war, dass man es nicht konsequent machen kann. Auch ein anderer Punkt ist zu sehen. Die Indikation sieht einen radiologischen Nachweis einer Knochenerkrankung vor. Über 14 Jahre ist dies wahrscheinlich weniger, weil sich die Wachstumsfugen teilweise schon schließen. Wir haben dort ein Kontinuum. Möglicherweise sind die 20 Prozent – das können wir ganz klar sagen – etwas unterschätzt.

Vielleicht ganz kurz zur Epidemiologie insgesamt. Wir haben uns außerhalb der Literatur viele Gedanken gemacht, wie viele Patienten infrage kommen. Wir haben eine Versorgungsforschung begonnen und finden eine codierte Prävalenz im Bereich 1 : 35.000, was für den deutschen Versorgungskontext im Maximalfall ungefähr 300 Patienten bedeuten würde. Wir wissen aber auch, dass die entsprechenden epidemiologischen Studien, wie wir sie auch dargestellt haben, eine große Bandbreite aufzeigen. Deswegen sind wir weitergegangen und haben gefragt: Wie ist der Versorgungskontext in Deutschland?, und kommen auf diese Zahlen. Dies noch einmal zur Klarstellung an dieser Stelle.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Darf ich an dieser Stelle kurz ergänzen. Wenn man sich die Jahrgänge anschaut, die 14, 15, 16, 17 sind, so sind es vier Jahrgänge von insgesamt siebzehn möglichen. Vier von siebzehn sind ungefähr 22, 23 Prozent. Ich glaube, dass die Zahlenschätzungen da nicht weit auseinander liegen

**Frau Dr. Schwalm:** Von mir noch eine Anmerkung zu den von Ihnen angesprochenen Versorgungsdaten. Letztlich kann ich dazu gar nichts sagen, weil das, was Sie eingereicht haben, ein halbes Congress Abstract ist, auf dessen Basis wir überhaupt keine Einschätzung zu der Analyse, die Sie durchgeführt haben, machen können.

**Herr Dr. Döß (Kyowa):** Eine kurze Anmerkung noch dazu. Das ist natürlich völlig richtig. Es ist auch geplant, letztendlich eine Vollpublikation herauszubringen. Aber manchmal kann man die Dinge nicht so steuern, wie man das gerne möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist richtig. Manchmal kann man das Leben und die Dinge nicht so steuern, wie man es möchte. – Ungeachtet der Frage, was mit den Erwachsenen passiert, die Kleinwüchsig sind und Schmerzen sowie Beindeformierungen aufweisen, sind wir langsam am Ende. – Noch Herr Schnabel, und dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Ich wollte jetzt nicht auf Ihre Frage eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das brauchen Sie nicht.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Eine kurze Ergänzung. Wir führen seit fünfzehn Jahren in Deutschland eine Longitudinaluntersuchung bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis durch. Wir haben etwa 100 Patienten in diesem Zeitraum in diese Studie inkludieren können. Sie beinhaltet viele anthropometrische Aspekte, aber auch andere Dinge, die während des Krankheitsprozesses auftreten. Wir sind ein sehr föderales Versorgungssystem. Ich gehe davon aus, dass wir wahrscheinlich weniger als 50 Prozent der Patienten in Deutschland betreuen. Wenn man sich da einmal ansieht, wie die Altersskalierung ist, dann kommt das mit etwa 20 Prozent der Patienten ganz gut hin, die wir seit 15 Jahren beobachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Maessen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa):** Eine kurze Anmerkung dazu, was mit Erwachsenen passiert. Das Krankheitsbild stellt sich bei Erwachsenen ganz anders dar als bei Kindern. Das Thema Wachstum spielt keine Rolle. Die Osteomalazie mit allen Folgekomplikationen wie Frakturen, Pseudofrakturen, Fehlstellungen, Schwierigkeiten bei der Muskelbenutzung stehen im Vordergrund, Verkalkungen im Sehnen- und Bänderbereich, Stichwort Enthesopathie, spielen da eine Rolle. Unser Unternehmen hat auch hier klinische Studien schon laufen, eine davon ist schon voll publiziert. Das wird sicherlich im nächsten Jahr zu einer Zulassungserweiterung führen. Das ist jedenfalls der geplante Weg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es war nur eine Frage. Wir haben hier ein Krankheitsbild bei Kindern, und dann sind die auf einmal 18 und lösen sich in Luft auf. Das ist ein Phänomen, das wir hier schon mehrfach gehabt haben, egal ob das Thema Wachstum da noch eine Rolle spielt. Wer möchte zusammenfassen? – Bitte schön, Herr Döß.

**Herr Dr. Döß (Kyowa):** Ich möchte kurz zusammenfassen. Vielen Dank an das Gremium, dass wir hier in der Anhörung vortragen durften. Wir haben vier Punkte angesprochen; natürlich noch viel mehr. Zum einen geht es um die Bedeutung des Serumphosphatspiegels in der Therapie. Frau Müller hatte dieses Thema angesprochen. Des Weiteren haben wir den Stellenwert – insbesondere die Kliniker haben es dargestellt – der bisherigen Therapie gegenüber der Burosumab-Therapie, der neuen Therapie, dargestellt, im Zusammenhang dann die Endpunkte der Studien, die Patientenrelevanz der Endpunkte aufgezeigt. Wir haben am Ende sehr viel über die UX023-CL301-Studie, die natürlich berechtigte Nachfragen ergeben hat, gesprochen.

Wir werden alle angefragten Punkte nachreichen. Es ging um die Appendizes, die Anhänge in den Studien, die Änderungen in der Abfrage im PROMIS, das Ausmaß fehlender Werte zwischen 0 und 40 beim primären Endpunkt und die Expositionszeiten; so habe ich mir das alles jetzt notiert. Ich denke, das ist so weit klar.

Wir hatten einen kleinen Ausblick auf die Erwachsenen gesehen. Möglicherweise sehen wir uns dann vor diesem Gremium wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie bekommen sicher eine Befristung. Wir sehen uns noch häufiger.

**Herr Dr. Döß (Kyowa):** Wir sehen uns noch häufiger, genau. – Insgesamt sehen wir, ausgehend von allen Studien, die wir vorgelegt haben, auch die UX023-CL301-Studie, einen doch sehr hohen zusätzlichen Nutzen für die Betroffenen bei der X-chromosomalen gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis entsprechend der Indikation. Die jetzt verfügbaren Daten der UX023-CL301-Studie zeigen insbesondere auch die Konsistenz der vorherigen Ergebnisse in den pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, insbesondere auch hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, die wir alle diskutiert haben.

Zusammenfassend sehen wir den Wert unserer Produkte in der Folge, Crysvida ist das erste wirksame Produkt in einem Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfüllten therapeutischem Bedarf, nämlich in der XLH, über einen Zeitraum von bisher insgesamt 96 Wochen. So lange geht die längste Studie schon. Es ist die einzige zielgerichtete, biochemisch kausale Behandlung bei der XLH, die letztendlich eine wesentliche Heilung der Rachitits induziert. Das zeigen die Studien sehr eindrucksvoll. Crysvida ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel wirklich normalisieren kann und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit zur Behandlung der XLH erzielt. Eine Therapie mit Burosumab verbessert die Lebensqualität durch erhöhte Funktionsfähigkeit der Kinder – wir haben das auch von den Experten gehört –, insbesondere eine bessere Compliance, ein Punkt, den insbesondere der G-BA im Übrigen gesehen hat und in der frühen Nutzenbewertung durchaus hervorgehoben hat, und durch die Reduktion der entsprechenden Schmerzthematik bei den Patienten.

Crysvida ist gut verträglich – wir hatten das Thema Nebenwirkungen angesprochen, Herr Lenzen – und vermeidet die häufig auftretenden Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten. Crysvida ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet den Ärzten entsprechende Flexibilität bei der Dosierung, um das volle Wirksamkeitspotenzial auszuschöpfen.

All dies zusammengenommen ergibt aus unserer Sicht für die Betroffenen zum ersten Mal eine kausale und wirksame Therapieoption und dabei entsprechend die Chance, die Symptomatik der Rachitits mit all den diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. – Vielen Dank an das Gremium.

**Herr Sibeijn (Kyowa):** Ganz herzlichen Dank für Ihre vielen Fragen und die Chance, einige Sachen zu verdeutlichen. Wir werden noch einige Sachen nachliefern, wie gesagt. Im Namen von Kyowa Kirin herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns in der letzten einen Stunde und fünfzehn Minuten Rede und Antwort gestanden haben. Ich möchte nur auf Folgendes hinweisen und eine herzliche Bitte äußern: Die angesprochenen Daten sollten, wenn irgend möglich, bis heute in einer Woche hier sein. Sie wissen, wir unterliegen gesetzlich zeitlichen Limitationen. Darauf wird immer sehr genau geachtet. Sie wissen auch aus der Dossierbewertung der Fachberatung Medizin, dass wir in den bisher eingereichten Studien starke methodische Limitationen gesehen haben, die Sie durch die RCT-Daten ausräumen wollten, die wiederum jetzt mangelbehaftet sind, weil die Appendizes etc. pp. fehlen. Die Unterlagen der RCT sind im Augenblick jedenfalls noch unvollständig. Vor diesem Hintergrund müsste das sehr schnell gehen, damit Sie überhaupt eine Chance haben, dass wir uns die Sachen anschauen. Das wird an einer Befristung nichts ändern.

Wenn bei der EMA die Daten vorgelegt werden müssen, dann werden wir uns auch die selbstverständlich anschauen. Es wird aber Einfluss darauf haben, ob man aus der RCT noch etwas entnehmen kann, was über das Bisherige hinausgeht. Also herzliche Bitte: Eine Woche, dann müssen die Unterlagen hier sein.

Danke. Dann ist die Anhörung damit beendet.

Schluss der Anhörung: 11.22 Uhr