

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>)*

Kyowa Kirin GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Tabellarische Zusammenfassung der Morbiditäts-Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) <sub>2</sub> -Vitamin-D <sub>3</sub>	1,25-Dihydroxyvitamin D
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz (engl.: <i>six-minute-walk-test</i> )
ALP	Alkalische Phosphatase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i> )
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BALP	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
CDC	<i>Center of disease control and prevention</i>
COMP	<i>Committee of Orphan Medicinal Products</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )
FGF23	Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i> )
GEE	<i>Generalized estimation equation</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H <sup>‘</sup> g	Hedges‘g
IgG	Immunglobulin G
iPTH	Intakt-Parathormon
KI	Konfidenzintervall
KRN23	Synonym für Burosumab
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom
PHS	<i>Physical Summary Score</i>
PODCI	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
POSNA	<i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PSS	<i>Psychosocial Summary Score</i>
PTH	Parathormon
Q2W/Q4W	2-/4-wöchiges Behandlungsregime [( <i>quaque</i> ) every two weeks]
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
SF-10	<i>Short form 10</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TmP	Tubuläre Rückresorption von Phosphat (engl.: <i>renal tubular reabsorption of phosphate</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
XLH	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i> )
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Kyowa Kirin GmbH
<b>Anschrift:</b>	Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Axel Döb
<b>Position:</b>	Leiter Marktzugang und Gesundheitspolitik D-A-CH
<b>Adresse:</b>	Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland
<b>Telefon:</b>	Phone: +49 (0)211 416 119 0 Mobil: +49 (0)151 1453 8909
<b>Fax:</b>	Fax: +49 (0)211 416 119 20
<b>E-Mail:</b>	axel.doess@kyowakirin.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Kyowa Kirin Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Galabank Business Park Galashiels TD1 1QH Vereinigtes Königreich medinfo@kyowakirin.com</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Burosumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Crysvita®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>M05BX05</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Burosumab (Crysvita®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der sich an den im Überschuss vorhandenen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. FGF23 ist ein phosphaturischer Faktor und spielt eine wichtige Rolle als spezifischer Regulator des Serumphosphat-Levels. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wieder her. Die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> wird gesteigert, was die Darmabsorption von Calcium und Phosphat erhöht. Gemeinsam verbessern diese Maßnahmen die Serumphosphatspiegel, die Knochen- und Dentinmineralisierung.

Burosumab stellt die erste kausale Therapiemöglichkeit für Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) dar und deckt damit einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf ab. Der Anti-FGF23-Antikörper verbessert die Folgeerscheinungen der Dysfunktion im Phosphatstoffwechsel und der Rachitissymptomatik bei Kindern mit XLH: verringerte Wachstumsgeschwindigkeit, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität.

Nach Angaben der Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. ist die derzeit

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassene Therapie eine rein symptomatische Phosphatsubstitution. Um die durch die dadurch bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die Leitlinie zusätzlich eine Vitamin-D-Substitution.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	19.02.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase.	Nicht zutreffend, da <i>Orphan Drug</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Burosumab ist für folgende Indikation zugelassen:

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

Am 10.11.2014 wurde Burosumab durch die Europäische Arzneimittelkommission (EMA) die *Orphan Designation*, d. h. der Status eines Arzneimittels für die Behandlung eines seltenen Leidens, in der Indikation X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) zugesprochen. Dieser Status wurde durch das *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* im Rahmen des Zulassungsprozesses im *European Public Assessment Report (EPAR)* bestätigt.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) im Anwendungsgebiet XLH nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden.

Die Nutzenbewertung von Burosumab (Crysvita®) für das Anwendungsgebiet XLH erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Dabei handelt es sich um die beiden pädiatrischen Phase-II-Studien UX023-CL205 mit Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren und UX023-CL201 mit Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren. Da es sich hierbei um zwei einarmige Studien handelt, wurde die retrospektive, nicht interventionelle Studie UX023-CL002 aufgesetzt, die die skelettalen Auswirkungen unter der Behandlung einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D zeigt und als Kontrollpopulation für die Studie UX023-CL201 dient.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Es wurden insgesamt drei Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zugrunde gelegt:

#### **Studie UX023-CL201**

Die Studie UX023-CL201 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie der Phase II, um die Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab (KRN23) bei präpubertären Kindern im Alter von 5 bis einschließlich 12 Jahren mit XLH zu untersuchen.

#### **Studie UX023-CL205**

Die Studie UX023-CL205 ist eine multizentrische, offene Phase-II-Studie mit Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 4 Jahren mit XLH, die therapienaiv sind oder vorher eine Standardtherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben.

#### **Studie UX023-CL002**

Die einzige Therapieoption zur Behandlung der seltenen Erkrankung XLH war bislang eine Phosphat- und Vitamin-D-Supplementierung. Einige Publikationen berichten, dass unter dieser Therapie die skelettalen Folgeerscheinungen der XLH verbessert werden können. Evidenzbasierte Daten gibt es für diese Angaben jedoch nicht. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Studie UX023-CL002 durchgeführt. Ziel dieser Studie war, das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderungen unter der konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D zu untersuchen und darzustellen. Diese Studie sollte dabei als Referenz für die einarmige Studie UX023-CL201 von Burosumab bei XLH-erkrankten Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren dienen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens in der XLH-Therapie geeignet ist. Es handelt sich um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels. Erwartungsgemäß führt XLH im Verlauf einer Studiendauer von 40 – 64 Wochen nicht zum Tode. Die Mortalität wurde in beiden Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. In beiden Studien trat kein Todesfall während der Studiendauer ein.

Morbidität

Die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab erfolgte primär anhand der beiden einarmigen zulassungsrelevanten Studien UX023-CL201, UX023-CL205. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie UX023-CL002 mit der UX023-CL201-Studie. Tabelle 1-8 zeigt in einer Übersicht die zugrundeliegenden Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität der beiden pivotalen Zulassungsstudien.

Tabelle 1-8: Tabellarische Zusammenfassung der Morbiditäts-Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 – 4 Jahre) Woche 40
<b>Veränderung der Rachitissymptomatik</b>			
<i>Rickets Severity Scale (RSS) Score</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	-1,17 [-1,70; -0,64]	-1,00 [-1,22; -0,79]	-1,73 [-2,03; -1,44]
p-Wert	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	-1,26 [-1,86; -0,66]	-1,18 [-1,77; -0,58]	-1,62 [-2,52; -0,71]
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	-1,85 [-2,37; -1,33]	-1,44 [-1,70; -1,19]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt.
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	-2,82 [-3,80; -1,84]	-2,33 [-3,22; -1,44]	
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	1,72 [1,48; 1,96]	1,56 [1,34; 1,78]	2,33 [2,16; 2,51]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	2,04 [1,96; 2,12]	2,06 [1,92; 2,20]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 – 4 Jahre) Woche 40
<b>Veränderung der Knochenmineralisierung</b>			
<i>Alkalische Phosphatase (ALP)</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	-79,4 [-118,74; -40,06]	-113,9 [-148,22; -79,58]	-213,08 [-239,60; -186,55]
p-Wert	0,0003	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	-0,78 [-1,35; -0,22]	-1,12 [-1,72; -0,52]	-1,37 [-2,24; -0,50]
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	-106,3 [-152,90; -59,70]	-144,4 [-184,02; -104,78]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	0,0002	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	-1,12 [-1,85; -0,39]	-1,54 [-2,33; -0,75]	
<b>Veränderung der biochemischen Parameter</b>			
<i>Serumphosphat-Level</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	0,30 [0,24; 0,36]	0,32 [0,26; 0,38]	0,31 [0,24; 0,39]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	2,27 [1,56; 2,98]	2,26 [1,54; 2,98]	2,31 [1,28; 3,34]
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	0,34 [0,26; 0,42]	0,36 [0,27; 0,45]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	2,99 [1,98; 4,00]	3,02 [1,99; 4,06]	
<i>1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	28,27 [16,43; 40,11]	23,58 [13,67; 33,49]	11,78 [5,26; 18,37]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	0,0004
H'g [95 %-KI]	1,48 [0,86; 2,09]	1,20 [0,61; 1,79]	0,81 [-0,02; 1,63]
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	32,09 [20,43; 43,75]	26,85 [14,98; 38,72]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	0,0002	
H'g [95 %-KI]	1,93 [1,10; 2,76]	1,43 [0,67; 2,20]	
<b>Veränderung des Wachstums</b>			
<i>Stehhöhe (Z-Score)</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	0,17 [0,09; 0,25]	0,19 [0,09; 0,29]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab
p-Wert	< 0,0001	0,0002	
H'g [95 %-KI]	0,18 [-0,39; 0,75]	0,16 [-0,38; 0,71]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	0,21 [0,10; 0,31]	0,19 [0,05; 0,32]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	0,0001	0,0063	
H'g [95 %-KI]	0,25 [-0,45; 0,94]	0,18 [-0,50; 0,85]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>	<b>UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 40</b>	<b>UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 64</b>	<b>UX023-CL205 (1 – 4 Jahre) Woche 40</b>
<i>Wachstumsgeschwindigkeit</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	0,96 [0,26; 1,65]	0,71 [-0,04; 1,47]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab
p-Wert	0,0088	0,0626	
H'g [95 %-KI]	0,68 [0,11; 1,25]	0,54 [-0,02; 1,11]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	1,69 [1,03; 2,35]	1,08 [0,04; 2,13]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	0,0416	
H'g [95 %-KI]	1,21 [0,47; 1,95]	0,75 [0,05; 1,44]	
<b>Veränderung der Gehfähigkeit</b>			
<i>6-Minuten-Gehdistanz (6MWT) (ITT-Population)</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	32,68 [13,45; 51,91]	52,67 [35,39; 69,95]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0009	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	0,46 [-0,12; 1,03]	0,73 [0,17; 1,29]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	48,62 [26,57; 70,67]	55,82 [30,61; 81,02]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	0,86 [0,13; 1,59]	0,94 [0,22; 1,65]	
<i>6-Minuten-Gehdistanz (6MWT) (Abnormal range: &lt; 80 %)<sup>a</sup></i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	82,89 [62,14; 103,64]	95,54 [72,02; 119,06]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	1,31 [0,45; 2,17]	1,40 [0,56; 2,24]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	79,15 [58,29; 100,01]	91,62 [68,73; 114,50]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	1,31 [0,45; 2,17]	1,40 [0,56; 2,24]	
<b>Veränderung der funktionellen Behinderung und Schmerz</b>			
<i>Sport und körperliche Funktion (ITT-Population)</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	8,74 [4,82; 12,66]	7,74 [2,58; 12,91]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0033	
H'g [95 %-KI]	0,64 [0,07; 1,21]	0,45 [-0,11; 1,00]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	9,96 [4,53; 15,39]	8,62 [0,98; 16,25]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0003	0,0270	
H'g [95 %-KI]	0,77 [0,05; 1,49]	0,50 [-0,19; 1,18]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 – 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 – 4 Jahre) Woche 40
<i>Schmerz und Wohlbefinden (ITT-Population)</i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	7,37 [2,51; 12,22]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0029		
H'g [95 %-KI]	0,53 [-0,04; 1,09]		
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	12,94 [6,88; 19,00]	10,57 [3,71; 17,44]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0025	
H'g [95 %-KI]	1,04 [0,30; 1,79]	0,72 [0,02; 1,41]	
<i>Sport und körperliche Funktion (Baseline Global Functional Scale normative Score &lt;40: abnormal)<sup>b</sup></i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	15,53 [10,25; 20,81]	13,55 [4,32; 22,77]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0040	
H'g [95 %-KI]	1,27 [0,41; 2,12]	0,69 [-0,07; 1,46]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	15,82 [10,20; 21,44]	13,47 [2,58; 24,37]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0154	
H'g [95 %-KI]	1,15 [0,23; 2,06]	0,61 [-0,21; 1,43]	
<i>Schmerz und Wohlbefinden (Baseline Global Functional Scale normative Score &lt;40: abnormal)<sup>b</sup></i>			
MWD <sub>G</sub> (B-P) [95 %-KI]	20,32 [14,17; 26,46]	13,91 [3,88; 23,95]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0066	
H'g [95 %-KI]	1,67 [0,76; 2,58]	0,76 [-0,01; 1,54]	
MWD <sub>H</sub> (B-P) [95 %-KI]	23,56 [17,99; 29,12]	18,61 [9,59; 27,62]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	2,07 [1,00; 3,14]	1,12 [0,25; 1,99]	
Statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.3: MWD <sub>G</sub> : Mittelwertdifferenz der Primäranalyse der gesamten Studienpopulation, MWD <sub>H</sub> : Mittelwertdifferenz der Primäranalyse der High-RSS-Untergruppe (RSS Total Score ≥ 1,5), (B-P): Baseline zu Post-Baseline (Woche 40 bzw. 64), [95 %-KI]: 95 %-Konfidenzintervall, H'g: Hedges'g, <sup>a</sup> Untergruppe mit einer größeren abnormalen Gehfähigkeit basierend auf dem prozentualen Ausgangswert der prognostizierten 6-Minuten-Gehdistanz-Test <sup>b</sup> Untergruppe mit einem größeren Grad der Gesamtbeeinträchtigung basierend auf den POSNA-PODCI Gesamtscore Ausgangswert			

Zusammenfassen ergibt sich für die Kategorie Morbidität, dass die betrachteten Endpunkte in den beiden Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 statistisch signifikante Verbesserungen zeigen (Ausnahme: Gesamtstudienpopulation der Studie UX023-CL201, POSNA-PODCI Kategorie „Schmerz- und Wohlbefinden“), die auf eine erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik hinweisen und gerade in den Subpopulationen mit einem Wert innerhalb der Kategorien „funktionelle Beeinträchtigung und Schmerz“ von unter 40 zu einer substanziellen Verbesserung der empfundenen Einschränkungen führen.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des in der Pädiatrie üblichen SF-10 gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogens ermittelt. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline 41,57, zu Woche 40 49,24 und 47,41 bei Woche 64 (mittlere Änderung: 5,83,  $p = 0,0300$ ). Der mittlere *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) betrug bei Baseline 53,37, in Woche 40 55,76 und blieb in Woche 64 mit 52,85 nahezu unverändert. Die mittleren körperlichen Werte zeigten eine Verbesserung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren psychosozialen Werte nur leicht zunahmen.

Die Behandlung mit oralem Phosphat kann sehr aufwändig sein, da die Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, die eine Titration und eine häufige Überwachung erfordern. Die mehrmals täglich einzunehmenden Dosen sind belastend für die Kinder und verringern die Compliance drastisch. Eine praktikable Darreichungsform oder Dosierung ist nicht verfügbar. Die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen wird durch eine konventionelle Therapie (orale Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D) stark beeinträchtigt.

### Sicherheit

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames, gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Anhand der Ergebnisse der Studie UX023-CL201 und UX023-CL205 ergaben sich keine Hinweise für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs). Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer von 40 und 64 Wochen auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Schmerzen in den Extremitäten, Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgien, Erytheme an der Injektionsstelle, Pyrexie und oropharyngeale Schmerzen. Diese UEs waren jedoch nur leicht oder moderat ausgeprägt. In einer pädiatrischen Population typisch sind Ereignisse wie Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. Hier kann also nicht davon ausgegangen werden, dass diese Ereignisse klassische unerwünschte Ereignisse der Arzneitherapie sind. 17 Patienten der Studie UX023-CL201 (N = 26) hatten Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise als Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die häufigsten Therapie-assoziierten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle. 10 Probanden (39 %) der Studie UX023-CL201 und 3 Probanden (23 %) der Studie UX023-CL205 erlebten Reaktionen an der Injektionsstelle, die jedoch nur leicht ausgeprägt waren. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle dauerten ca. ein bis zwei Tage. Während der gesamten Behandlungsdauer hatten diese Probanden maximal zwei Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Vorkommnisse wurden von den Prüfarzten als allgemeine lokale Reizungen und nicht als schwere Überempfindlichkeitsreaktionen angesehen. Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hautauschlag, (allergische)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dermatitis, Kontaktdermatitis und Urtikaria. Alle genannten Ereignisse waren mild oder moderat. Der Hautausschlag war innerhalb von ein bis sieben Tagen abgeklungen.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH im Alter von 1 – 17 Jahren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher muss lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens aufgezeigt werden.

Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der zweiwöchig subkutan verabreicht wird. Burosumab ist die einzige, kausale Möglichkeit der Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen mit XLH in der Skelettwachstumsphase und setzt direkt an der Ursache der Symptomatik an, indem es die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wiederherstellt.

Die Zusammenfassung des Zusatznutzens der Behandlung mit Burosumab wird nachfolgend basierend auf dem Alter der in die verschiedenen Studien aufgenommenen Patienten präsentiert. Der Zusatznutzen wurde aufgrund der G-BA-Anforderungen (Kapitel 5, § 3 Satz 1

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

VerfO) in jeder Altersgruppe nach patientenrelevanten Endpunkten demonstriert, entweder die Verbesserung der Rachitissymptomatik und der Knochenmineralisierung, die Normalisierung des Wachstums, die Verbesserung der Gehfähigkeit und funktionellen Behinderung, die Schmerzlinderung, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität oder als Kombination dieser Endpunkte.

**Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität***Patienten mit XLH im Alter von 1 – 4 Jahren*

XLH erkrankte Patienten zeigen unter der Behandlung mit Burosumab signifikante und bisher nicht erreichte Verbesserungen der Skelettanomalien, die mit dem Wachstum und der körperlichen Funktionalität korrelieren. Baseline-Daten dieser Studie zeigen, dass bei pädiatrischen Patienten mit XLH eine Behandlung mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D weder die Rachitissymptomatik, die Knochendeformation oder das schlechte Wachstum auflösen kann. Die Studienergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass alle Probanden schnell und deutlich einen Serumphosphatspiegel im Normbereich erzielen konnten. Ebenso stiegen die 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Serumwerte wesentlich an. Die ALP-Werte nahmen signifikant ab. Diese Daten liefern biochemische Beweise für die Heilung der Rachitissymptomatik. Die RSS- und RGI-C-Scores bestätigten die deutliche Verbesserung der XLH-Symptomatik. Die Ratingskala RGI-C ist ein anerkannter Bewertungsmaßstab, welcher sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung der meisten skelettalen Manifestationen bewertet. Die Anomalien werden mit einer 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala bewertet, wobei -3 eine deutliche Verschlechterung und +3 eine sehr deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik bedeutet. Alle Probanden erreichten einen globalen RGI-C-Wert  $\geq 2$ , was auf eine erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik hinweist. Der RSS-Gesamtwert reduzierte sich signifikant. Fast alle Kinder mit radiologischen Abnormalitäten zu Baseline zeigten eine Verbesserung in Woche 40. Diese Daten verdeutlichen, dass eine 40-wöchige Burosumab-Behandlung bei Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren mit XLH zu einer erheblichen Abnahme der rachitischen Erkrankung führt. Das Wachstum wurde unter Verwendung der Liegelänge/Stehhöhe, je nach Alter, gemessen, aber trotz der deutlichen Verbesserung der Rachitissymptomatik bei den hier behandelten kleinen Kindern nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Burosumab somit zu einer signifikanten Normalisierung der pathologischen Werte der biochemischen Parameter und gleichzeitig zu einer deutlichen Verbesserung der Rachitissymptomatik.

*Patienten mit XLH im Alter von 5 – 12 Jahren*

Unter der Behandlung von Burosumab wurde eine signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik erreicht, was als ein relevanter und großer Effekt gewertet wird. Anhand der Normalisierung der RSS- und RGI-C-Werte sowie der signifikanten und klinisch relevanten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der Knochenmineralisierung – gezeigt durch die Messung der ALP und BALP – wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen der Therapie mit Burosumab im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D gezeigt. Unterstützend zu diesen Analysen konnten Responderanalysen der RSS- und RGI-C-Werte die eindrucksvolle Verbesserung der XLH zeigen.

Der primäre Effekt von Burosumab ist die Wiederherstellung der Homöostase des Phosphatstoffwechsels und Verbesserung der skelettalen Mineralisation (ALP und BALP), die direkt mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik korreliert. Die skelettalen Verbesserungen zeigten sich im klinischen Studienprogramm von Burosumab ebenso wie die Verbesserung des Wachstums bzw. Kleinwuchses. Die Kinder der Studie UX023-CL201 zeigten während der Studiendauer signifikante Zuwächse im Wachstum. Der 6MWT der Kinder mit XLH zeigte signifikante Verbesserung in der Gehfähigkeit. Die funktionelle Behinderung und Schmerzen der Patienten wurden anhand des POSNA-PODCI-Fragebogen ermittelt. Gegenüber den Ausgangswerten waren die Werte der Skalen „Sport und körperliche Funktion“ sowie „Schmerz und Wohlbefinden“ statistisch signifikant und zeigten eine verbesserte körperliche Funktion und Beweglichkeit sowie Schmerzverringering.

Bei der differenzierten Darstellung anhand des RSS-Schweregrades (High RSS und Low RSS) wird deutlich, dass Kinder mit einem schwereren Erkrankungsbild (High RSS) deutlich mehr unter der Behandlung mit Burosumab profitiert haben.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Burosumab somit zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und bewirkt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome.

### *Ergebnisse des Vergleichs der Burosumab-Behandlung mit der konventionellen Therapie*

Derzeit sind keine zugelassenen Therapien gegen XLH verfügbar, die bei den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen einer übermäßigen Aktivität von FGF23 ansetzen und somit direkt in den Signalweg eingreifen. Die derzeit bestehende Therapie zur Behandlung der XLH ist die konventionelle Therapie mit einer oralen Phosphat- und Vitamin-D-Substitution. Ziel dieses therapeutischen Ansatzes ist, den am Ende der Signalkaskade veränderten Mineralhaushalt auszugleichen.

Die retrospektive, nicht-interventionelle Studie UX023-CL002 wurde zum Vergleich und zur Beurteilung der Zulassungsstudie UX023-CL201 herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderung unter einer konventionellen Therapie abzubilden. Der Vergleich der Burosumab-Behandlung (UX023-CL201) mit der unadjustierten historischen Kontrolle (UX023-CL002) stellt trotz des hohen Verzerrungspotentials die bestmögliche Evidenz dar. Dies wurde entsprechend von der EMA durch den beträchtlichen Effekt bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH durch ein *conditional marketing authorisation* bestätigt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudie führt die Behandlung mit Burosumab zu signifikanten und zuvor noch nicht erreichten Verbesserungen der Rachitissymptomatik (RSS- und RGI-C-Methode) und der Knochenmineralisierung (ALP) (RSS und RGI-C:  $p = 0,0004$ , ALP:  $p = 0,0016$ , t-Test). Vergleicht man die Werte der RGI-C-Methode innerhalb der Untergruppe mit Patienten, die ein schwereres Erkrankungsbild aufweisen, liegt der RGI-C Global Score in der Behandlungsgruppe mit Burosumab nach 64 Wochen bei 2,08, was eine deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik belegt, während in der Behandlungsgruppe mit einer konventionellen Therapie innerhalb von ein bis zwei Jahren nur ein Score von 0,85 erzielt werden konnte, was nahezu keine Veränderung der Rachitissymptomatik zeigt.

Weiterhin führt die Burosumab-Behandlung in allen Untergruppen zu signifikanten Verbesserung des Serumphosphat-Levels gegenüber der oralen Phosphatsubstitution und senkt so das Risiko der Knochendeformation und Osteomalazie.

Der Z-Score zeigt, dass in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren unter konventioneller Therapie keine mittlere Änderung der Stehhöhe beobachtet werden konnte. Im Vergleich konnte eine Verbesserung von 18 % bereits nach 64 Wochen Burosumab-Behandlung aufgezeigt werden.

**Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität**

Zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Lebensqualitätsfragebogen SF-10 herangezogen, welcher nicht speziell für Patienten mit XLH validiert wurde, jedoch ein valider, generischer in der Pädiatrie angewandter Lebensqualitätsfragebogen für Kinder ist. Ein krankheitsspezifisches Messinstrument für die Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit XLH steht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derzeit nicht zur Verfügung.

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen bewertet. Die mittleren körperlichen Werte des PHS-10 zeigten damit eine deutliche Verbesserung und Normalisierung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren psychosozialen Werte des PSS-10 nur leicht zunahmen.

Im Zusammenhang mit einer erhöhten Lebensqualität steht die deutliche und signifikante Verbesserung der körperlichen/funktionellen Behinderung, die deutliche Verringerung von Knochen- und Gelenkschmerzen, die Verbesserung des Wachstums sowie der Gehfähigkeit. Zusammenfassend für die Lebensqualität ermöglicht Burosumab eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, was einen beträchtlichen Zusatznutzen entspricht.

## Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit der Burosumab-Behandlung bei Kindern mit XLH liegen aus zwei einarmigen, offenen Studien vor. Die unerwünschten Ereignisse werden aufgrund des fehlenden Kontrollarms lediglich deskriptiv dargestellt.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) 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 Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. Die meisten dieser Therapie-assoziierten UEs konnten der Organklasse (SOC) „Allgemeine Störung und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden. Diese Ereignisse wie Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle waren in ihrer Ausprägung mild und wurden nicht mit einer schweren Überempfindlichkeit assoziiert. Kein Patient hatte eine Hyperphosphatämie oder ektopische Verkalkung. In beiden Studien wurde weder ein Todesfall noch ein Abbruch aufgrund der Burosumab-Behandlung beobachtet.

Ein Kind der Studie UX023-CL201 aus dem 4-wöchigen Behandlungsregime erlitt schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) von Pyrexie und Myalgie, die eine Krankenhauseinweisung zur Folge hatten. Diese SUEs wurden als mäßig schwer eingestuft und stehen möglicherweise mit der Burosumab-Behandlung im Zusammenhang. Die Pyrexie war nach einem Tag und die Myalgie nach einer Woche abgeklungen. Der Patient wurde weiterhin mit Burosumab behandelt.

Im Vergleich zur kausalen Behandlung der XLH mit Burosumab besteht die konventionelle Therapie (siehe Studie UX023-CL002) darin die Dysregulation des Mineralhaushalts als Folge der XLH zu beheben. Um die durch die Phosphatsubstitution bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die deutsche S1-Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. zusätzlich eine Vitamin-D-Substitution. Diese Behandlung mit hochdosiertem aktiven Vitamin D kann jedoch zu dauerhaften Nierenschäden führen (Nephrokalzinose).

## Abschließende Bewertung

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien aufgezeigt werden.

Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der zweiwöchig subkutan verabreicht wird. Burosumab ist die einzige kausale Möglichkeit der

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Behandlung von XLH-Patienten ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und setzt direkt an der Symptomursache an, indem es die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wiederhergestellt.

Die vor Zulassung von Burosumab (Crysvita®) einzige Therapieoption, die aus einer Phosphat- und Vitamin D-Supplementierung besteht, kann aufgrund des Nebenwirkungsrisikos (Nephrokalzinose) nur begrenzt eingesetzt werden. Die Genehmigung des Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative und zeigt, dass Burosumab eine erhebliche Versorgungslücke schließt.

Die Ergebnisse der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zeigen die bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Kinder mit XLH auf. Die unerwünschten Ereignisse zeigen keine auffälligen unerwünschten Ereignisse und deutlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D. Anhand der schnellen Normalisierung der Dysregulation und der damit verbundenen normalen Knochenmineralisierung kommt es zu keinen skelettalen Veränderungen und Knochen- sowie Gelenkschmerzen werden verhindert. Die Lebensqualität steigt durch Ausbleiben der Schmerzen und Bewegungseinschränkungen deutlich an. Insgesamt wird durch die oben aufgeführten Gründe ein beträchtlicher Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung der XLH abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Gemäß der Fachinformation von Burosumab (Crysvita<sup>®</sup>) lautet das Anwendungsgebiet:

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

Die Zielpopulation umfasst Kinder ab einem Alter von 1 – 17 Jahren in der Skelettwachstumsphase mit einer erblichen bzw. X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie. Ernährungsbedingte Hypophosphatämien oder durch andere Erkrankungen verursacht (z. B. Dialysepatienten) entsprechen nicht dem hier betrachteten und zugelassenen Anwendungsgebiet.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Es gibt keine Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie behandelt. Die konventionelle Therapie besteht derzeit lediglich aus einer Phosphatsubstitution, welche die Dysregulation des Mineralstoffhaushaltes ausgleichen soll, i.d.R. aber nicht kann (siehe Modul 4 Tabelle 4-52). Um die dabei nicht seltene Nebenwirkung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, zu vermeiden, wird eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution empfohlen. Durch die Behandlung mit hochdosierten Vitamin D können die Kinder allerdings das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln das einhergeht mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nephrokalzinose. Bei einer Nephrokalzinose kommt es zu kleinen Verkalkungen im Nierenparenchym, ausgelöst durch die Ablagerung von Calciumsalzen. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verringerten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch zu Nierensteinen mit Schmerzen und Hämaturie.

Bei Kindern mit XLH treten häufig Knochen- und Gelenkschmerzen sowie verminderte Gelenkbeweglichkeit auf. Viele Patienten leiden unter funktionalen Einschränkungen bei Tätigkeiten im Alltag.

Burosumab ist die erste kausale Therapie zur Behandlung der XLH, deckt den hohen therapeutischen Bedarf vollständig ab und ist weiterhin durch ein deutlich verbessertes Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten charakterisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH im Alter von 1 – 17 Jahren	149 – 437
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder mit XLH im Alter von 1 – 17 Jahren	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH	beträchtlich	149 – 437
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Kinder mit XLH im Alter von 1 – 17 Jahren	102.010,48 € <sup>b</sup> – 916.791,72 €	15.199.562 € – 400.637.982 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden. Somit ergeben sich für die untere Spanne Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 203.803,86 € und Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 30.366.775 €.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
15.199.562 € – 400.637.982 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder mit XLH im Alter von 1 – 17 Jahren	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit XLH	102.010,48 € <sup>b</sup> – 916.791,72 €	15.199.562 € – 400.637.982 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die untere Spanne wird mit der 10 mg/ml Durchstechflasche im Dossier dargestellt. Die 10 mg/ml Durchstechflasche ist zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, wird aber im Laufe des Jahres für die Patienten erhältlich sein. Bis zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit der 10 mg/ml Durchstechflasche kann die untere Spanne mit der 20 mg/ml dargestellt werden. Somit ergeben sich für die untere Spanne Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 203.803,86 € und Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 30.366.775 €.</p>				

*Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
15.199.562 € – 400.637.982 €

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation.

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Burosumab muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann.

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Ektopische Mineralisation*

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden.

### *Hyperphosphatämie*

Die Nüchtern-Serumphosphatwerte des Patienten müssen wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -reduzierung erforderlich sein. Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt, sollte die Behandlung unterbrochen (siehe Abschnitt 4.8) und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

### *Überempfindlichkeit*

Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind an den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu melden. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität**

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren oder stillenden Frauen und zur Fertilität vor.

## **Diagnostik**

Es liegen keine gesonderten Anforderungen zur Diagnostik vor

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

Die Durchstechflasche darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einweg-Spritzen und Injektionsnadeln

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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