



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

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

Burosumab

Vom 2. April 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13
5. Beschluss	15
6. Anhang.....	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen.....	29
1.1 Nutzenbewertung	29
1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	29
1.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
1.1.4 Therapiekosten.....	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1 Stellungnahme: Kyowa Kirin GmbH.....	36
5.2 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.).....	69
5.3 Stellungnahme: Dr. med. dent. Marcel Hanisch.....	83

5.4	Stellungnahme: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN e.V.)	95
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	101
5.6	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)	107
D.	Anlagen	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	113

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Burosumab (Crysvita[®]) erstmalig am 12. April 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. Oktober 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2019 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Crysvita[®]) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 26. September 2019 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Crysvita[®] zur Behandlung von Hypophosphatämie 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. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudie/n 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 2. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (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 G19-15) 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 Methoden¹ 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 (Crysvita[®]) gemäß Fachinformation

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 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 vorgelegt. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation. In der Studie UX023-CL301 wurden Patienten mit radiologischem Nachweis einer Rachitis (RSS-Gesamtscore $\geq 2,0$) sowie erniedrigten Serumphosphatwert, Serum-Kreatinin unterhalb des altersadjustierten oberen Normalbereiches 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 die Festlegung einer Stehhöhe von < 50 . Perzentil.

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. ≥ 5 Jahre) und Region.

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 der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

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 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, 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.

In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie 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.

Serumphosphat

Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.

Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

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

Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Im Rahmen der Studie UX023-CL301 wurde die Körpergröße der Patienten über die Veränderung der Stehhöhe/Liegelänge als z-Score und als Perzentile (Stehhöhe/Liegelänge, Sitzhöhe) zu Woche 64 erhoben. In der Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 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.

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 pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im z-Score der Stehhöhe/Liege­länge wurde in der Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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

Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).

Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL301 mittels des 6MWT bei Kindern erhoben, die zu Baseline mindestens 5 Jahre alt waren. 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.

In der Studie UX023-CL301 konnte in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt werden (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Im prozentualen Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz zeigte sich zu Woche 64 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 ≥ 5 Jahre eingesetzt.

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

In der Studie UX023-CL301 wurden Items aus den PROMIS-Item­bänken der Domänen Schmerzbeeinträchtigung, 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 (≥ 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.

Für den Endpunkt Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS konnte in der Studie UX023-CL301 für die Domänen Schmerzbeeinträchtigung, Physical Function und Fatigue im T-Score jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

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

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte in der Studie UX023-CL301 für Patienten ≥ 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 bei niedrigen Ausgangswerten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie hinsichtlich der mittels FPS-R gemessenen Veränderung der akuten Schmerzintensität zu Woche 64 gezeigt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde in der Studie 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

In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen; zuungunsten von Burosumab) waren in der Studie UX023-CL301: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Untersuchungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

Gesamtbewertung/ Fazit

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie UX023-CL301 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patienten im Alter von 13-17 Jahre anwendbar sind.

Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar, zudem erfolgte für den 6MWT keine Adjustierung für das Alter zu Baseline, obwohl diese präspezifiziert war. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

Aufgrund der unterschiedlichen Art der Erhebung unerwünschter Ereignisse (mittels Hausvisiten, telefonische Befragung) zwischen den Studienarmen können die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen verzerrt sein.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crystvita® mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“

Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

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 Crysvida® (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA 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. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“² 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 der empfohlenen Anfangsdosis von 0,8 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg. Jede Dosis ist laut Fachinformation auf 10 mg genau berechnet abzumessen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	9,28 mg ³ – 90 mg	10 mg – 90 mg	1 x 10 mg – 3 x 30 mg	26,1	26,1 x 10 mg – 78,3 x 30 mg

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.

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					
Burosumab 10 mg	1 ILO	3.135,72 €	1,77 €	0,00 €	3.133,95 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	9.386,79 €	1,77 €	0,00 €	9.385,02 €

Abkürzungen: ILO = Injektionslösung

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

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 Unterschiede 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

³ 0,8 mg/kg x 11,6 kg

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

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 26. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	18. Dezember 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2020 3. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren 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 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 04. Oktober 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Burosumab wie folgt ergänzt:

Burosumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT 28.05.2020 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Februar 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 und Aussagekraft der Nachweise

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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ergebnisse der Studie UX023-CL301 (RCT, Woche 64): Burosumab vs. konventionelle Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab	konventionelle Therapie	Burosumab vs. konventionelle Therapie
Mortalität			
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
Morbidität					
Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) (ergänzend dargestellt) ⁵					
RGI-C Veränderung zu Woche 64	29	2,06 (0,072)	32	1,03 (0,136)	1,02 [0,72; 1,33]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]: 1,600 [1,023; 2,178]

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02. Januar 2020), sofern nicht anders indiziert.

⁵ Daten aus dem Dossier

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab				konventionelle Therapie				Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Base- line MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95%- KI]; p-Wert
Morbidität									
Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) (ergänzend dargestellt) ²									
RSS	29	3,17 (0,975)	0,95 (0,724)	-2,23 (0,117)	32	3,19 (1,141)	2,17 (0,947)	-1,02 (0,151)	-1,21 [-1,59; - 0,83]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]: -1,119 [-1,710; -0,529]
Serumphosphat (ergänzend dargestellt) ²									
Serumphos- phat (mg/dl)	29	2,42 (0,244)	3,36 (0,365)	0,98 (0,061)	32	2,30 (0,257)	2,56 (0,300)	0,24 (0,058)	0,74 [0,58; 0,91]; <0,0001 Hedges' g [95%-KI]:1,981 [1,368; 2,595]
Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023- CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie		
	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 64	N	Baseline	Veränder- ung zu Woche 64	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert		
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)			
Morbidität									
Anthropometrische Parameter- Körpergröße: Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score) ^{b)}									
Stehhöhe/ Liegelänge (z-Score)	28	-2,3 (1,2)	0,2 (0,1)	32	-2,1 (0,9)	0,0 (0,0)	0,1 [0,0; 0,3]; 0,0490 ^{c)} Hedges' g [95%- KI]: 0,5 [-0,03; 1,0]		
Gehfähigkeit mittels 6MWT ^{b), e)}									
6MWT Distanz (Meter)	15	365,9 (118,1)	79,0 (11,4)	20	450,5 (106,4)	35,8 (16,7)	43,2 [2,3; 84,1]; 0,0383 ^{d)} Hedges' g [95%- KI]: 0,8 [0,1; 1,5]		
Prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT- Distanz	15	62,1 (18,6)	9,6 (1,9)	20	76,2 (14,8)	3,4 (2,8)	6,2 [-0,7; 13,2]; 0,0781		
Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ^{b), e)}									

Domäne Peadiatric Pain Interference T-Score ^{f)}	15	53,1 (11,0)	-3,6 (1,9)	20	49,9 (12,1)	-1,3 (1,3)	-2,3 [-6,6; 2,1]; 0,3091
Domäne Physical Function Mobility T-Score ^{f)}	15	45,2 (9,1)	2,8 (1,6)	20	45,5 (9,9)	0,9 (1,0)	1,9 [-1,8; 5,6]; 0,3145
Domäne Fatigue T-Score ^{f)}	15	48,8 (9,6)	-3,7 (2,1)	20	47,0 (13,7)	-2,6 (1,5)	-1,1 [-6,2; 4,1]; 0,6810
Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) ^{b), e)}							
FPS-R Wert ^{g)}	15	0,4 (1,1)	0,0 (0,3)	19	0,6 (1,2)	0,0 (0,2)	0,1 [-0,6; 0,7]; 0,8786
Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten							

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie		Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	29	29 (100)	32	27 (84,4)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,5 [0,3; 7,6]; 0,6988 ^{h)}
SUE	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,1 [0,2; 6,0]; 1,0000 ^{h)}
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29	0	32	0	-

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 10% zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)
Fieber	29	16 (55,2)	32	6 (18,8)
Erythem an der Injektionsstelle	29	9 (31,0)	32	0
Reaktion an der Injektionsstelle	29	7 (24,1)	32	0
Pruritus an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Schwellung an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Ausschlag an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29	23 (79,3)	32	17 (53,1)
Erbrechen	29	12 (41,4)	32	8 (25,0)
Zahnkaries ^{j)}	29	9 (31,0)	32	2 (6,3)
Diarrhö	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Verstopfung	29	5 (17,2)	32	0
Zahnschmerzen ^{j)}	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess ^{j)}	29	8 (27,6)	32	3 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)
Husten	29	15 (51,7)	32	6 (18,8)
Rhinorrhoea	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Nasenkongestion	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Oropharyngeale Schmerzen	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Asthma	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen^{j)}	29	17 (58,6)	32	15 (46,9)
Arthralgie	29	13 (44,8)	32	10 (31,3)
Erkrankungen des Nervensystems	29	12 (41,4)	32	9 (28,1)
Kopfschmerzen	29	10 (34,5)	32	6 (18,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29	11 (37,9)	32	4 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)
Kontusion	29	4 (13,8)	32	0
Sturz	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Ohrenschmerzen	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ⁾ Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Untersuchungen	29	8 (27,6)	32	4 (12,5)
Vitamin D vermindert	29	6 (20,7)	32	1 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Vitamin-D-Mangel	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)

a) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301
b) Alle randomisierten Patienten erfüllten die Bedingungen der FAS-Population, sodass die FAS-Population der ITT-Population entspricht.
c) Für 1 Kind im Burosumab-Arm war keine Angabe zu Baseline verfügbar.
d) Laut Studienbericht fehlten für 2 Kinder des Burosumab-Arms Daten: Ein Kind absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Kind nicht zu Woche 40. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
e) wurde ausschließlich bei Kindern eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mindestens 5 Jahre alt waren.
f) T-Score = standardisierter Score mit Mittelwert von 50 und Standardabweichung von 10.
g) Für ein Kind im Kontrollarm war keine Angabe zu Baseline verfügbar. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
h) Angabe aus Modul 4 des Herstellerdossiers
i) MedDRA-Version 18.1
j) enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie Morbidität

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; RSS: Rickets Severity Scale; SAP: Statistischer Analyseplan; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; FPS-R: Faces Pain Scale - Revised; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil in der motorischen Funktion (6MWT)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

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

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie 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® (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. 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 X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	81.796,10 € - 734.847,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1853,10 €

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 28. Mai 2020
BANz AT 28.05.2020 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren 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 7. April 2020 (BANz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 4. Oktober 2018 (BANz AT 12.10.2018 B2) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Burosumab wie folgt ergänzt:

Burosumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Februar 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.

- Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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.

G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Ergebnisse der Studie UX023-CL301 (RCT, Woche 64): Burosumab vs. konventionelle Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab	konventionelle Therapie	Burosumab vs. konventionelle Therapie
---	-----------	-------------------------	--

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2020), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie 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

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) (ergänzend dargestellt)²

RGI-C Veränderung zu Woche 64	29	2,06 (0,072)		32	1,03 (0,136)		1,02 [0,72; 1,33]; < 0,0001 Hedges' g [95 %-KI]: 1,600 [1,023; 2,178]
----------------------------------	----	--------------	--	----	--------------	--	--

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab				konventionelle Therapie				Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Baseline MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) (ergänzend dargestellt)²

RSS	29	3,17 (0,975)	0,95 (0,724)	-2,23 (0,117)	32	3,19 (1,141)	2,17 (0,947)	-1,02 (0,151)	-1,21 [-1,59; -0,83]; < 0,0001 Hedges' g [95 %-KI]: -1,119 [-1,710; -0,529]
-----	----	--------------	--------------	---------------	----	--------------	--------------	---------------	--

Serumphosphat (ergänzend dargestellt)²

Serumphosphat (mg/dl)	29	2,42 (0,244)	3,36 (0,365)	0,98 (0,061)	32	2,30 (0,257)	2,56 (0,300)	0,24 (0,058)	0,74 [0,58; 0,91]; < 0,0001 Hedges' g [95 %-KI]: 1,981 [1,368; 2,595]
-----------------------	----	--------------	--------------	--------------	----	--------------	--------------	--------------	--

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 64 LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 64 LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

Anthropometrische Parameter-Körpergröße: Stehhöhe/Liegegröße (z-Score)^b

Stehhöhe/Liegegröße (z-Score)	28	-2,3 (1,2)	0,2 (0,1)	32	-2,1 (0,9)	0,0 (0,0)	0,1 [0,0; 0,3]; 0,0490 ^c Hedges' g [95 %-KI]: 0,5 [-0,03; 1,0]
-------------------------------	----	------------	-----------	----	------------	-----------	--

Gehfähigkeit mittels 6MWT^{b, e}

6MWT Distanz (Meter)	15	365,9 (118,1)	79,0 (11,4)	20	450,5 (106,4)	35,8 (16,7)	43,2 [2,3; 84,1]; 0,0383 ^d Hedges' g [95 %-KI]: 0,8 [0,1; 1,5]
Prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz	15	62,1 (18,6)	9,6 (1,9)	20	76,2 (14,8)	3,4 (2,8)	6,2 [-0,7; 13,2]; 0,0781

Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)^{b, e}

² Daten aus dem Dossier



Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab			konventionelle Therapie			Burosumab vs. konventionelle Therapie
	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 64 LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 64 LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Domäne Peadiatric Pain Interference T-Score ^f	15	53,1 (11,0)	-3,6 (1,9)	20	49,9 (12,1)	-1,3 (1,3)	-2,3 [-6,6; 2,1]; 0,3091
Domäne Physical Function Mobility T-Score ^f	15	45,2 (9,1)	2,8 (1,6)	20	45,5 (9,9)	0,9 (1,0)	1,9 [-1,8; 5,6]; 0,3145
Domäne Fatigue T-Score ^f	15	48,8 (9,6)	-3,7 (2,1)	20	47,0 (13,7)	-2,6 (1,5)	-1,1 [-6,2; 4,1]; 0,6810
Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) ^{b, e}							
FPS-R Wert ^g	15	0,4 (1,1)	0,0 (0,3)	19	0,6 (1,2)	0,0 (0,2)	0,1 [-0,6; 0,7]; 0,8786

Lebensqualität

keine verwertbaren Daten

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL301	Burosumab		konventionelle Therapie		Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	29	29 (100)	32	27 (84,4)	-
UE CTCAE-Grad \geq 3	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,5 [0,3; 7,6]; 0,6988 ^h
SUE	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,1 [0,2; 6,0]; 1,0000 ^h
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29	0	32	0	-

Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ Preferred Term mit einer Inzidenz \geq 10 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von \geq 10 % zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)
Fieber	29	16 (55,2)	32	6 (18,8)
Erythem an der Injektionsstelle	29	9 (31,0)	32	0
Reaktion an der Injektionsstelle	29	7 (24,1)	32	0
Pruritus an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Schwellung an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Ausschlag an der Injektionsstelle	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29	23 (79,3)	32	17 (53,1)
Erbrechen	29	12 (41,4)	32	8 (25,0)
Zahnkaries ^j	29	9 (31,0)	32	2 (6,3)
Diarrhö	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Verstopfung	29	5 (17,2)	32	0
Zahnschmerzen ^j	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)



Studie UX023-CL301 MedDRA-Systemorganklasse ⁱ Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		konventionelle Therapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess ^l	29	8 (27,6)	32	3 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)
Husten	29	15 (51,7)	32	6 (18,8)
Rhinorrhoea	29	7 (24,1)	32	2 (6,3)
Nasenkongestion	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Oropharyngeale Schmerzen	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)
Asthma	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ⁱ	29	17 (58,6)	32	15 (46,9)
Arthralgie	29	13 (44,8)	32	10 (31,3)
Erkrankungen des Nervensystems	29	12 (41,4)	32	9 (28,1)
Kopfschmerzen	29	10 (34,5)	32	6 (18,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29	11 (37,9)	32	4 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)
Kontusion	29	4 (13,8)	32	0
Sturz	29	3 (10,3)	32	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Ohrenschmerzen	29	4 (13,8)	32	1 (3,1)
Untersuchungen	29	8 (27,6)	32	4 (12,5)
Vitamin D vermindert	29	6 (20,7)	32	1 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29	6 (20,7)	32	3 (9,4)
Vitamin-D-Mangel	29	5 (17,2)	32	1 (3,1)

- a Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301
- b Alle randomisierten Patienten erfüllten die Bedingungen der FAS-Population, sodass die FAS-Population der ITT-Population entspricht.
- c Für ein Kind im Burosumab-Arm war keine Angabe zu Baseline verfügbar.
- d Laut Studienbericht fehlten für zwei Kinder des Burosumab-Arms Daten: Ein Kind absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Kind nicht zu Woche 40. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
- e Wurde ausschließlich bei Kindern eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mindestens fünf Jahre alt waren.
- f T-Score = standardisierter Score mit Mittelwert von 50 und Standardabweichung von 10.
- g Für ein Kind im Kontrollarm war keine Angabe zu Baseline verfügbar. Laut SAP wurden fehlende Werte als solche behandelt.
- h Angabe aus Modul 4 des Herstellerdossiers
- i MedDRA-Version 18.1
- j Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie Morbidität.

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; 6MWT MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; 6 Minuten Gehstest; MW: Mittelwert; RSS: Rickets Severity Scale; SAP: Statistischer Analyseplan; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; FPS-R: Faces Pain Scale - Revised; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteil in der motorischen Funktion (6MWT)



Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie 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 Crysvida[®] (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2020):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. 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 X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	81 796,10 € – 734 847,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Burosumab zur Behandlung der X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 18 Jahre 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 26. September 2019 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 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.
Bewertungsentscheidung

1.1 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:

1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

1.1.2 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"

1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

1.1.4 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) - Gemein:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-492)

Modul 1

(PDF 377,62 kB)

Modul 2

(PDF 280,23 kB)

Modul 3

(PDF 680,33 kB)

Modul 4

(PDF 2,53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/497/>

02.01.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 141.43 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

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 Ärztesellschaften 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 **23.01.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Burosumab - 2019-10-01-D-492*). 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 10.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 unter 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 April 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) - Gemein:

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.04.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2020 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kyowa Kirin GmbH	23.01.2020
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie (DGKED e.V.)	22.01.2020
Dr. med. dent. Marcel Hanisch	21.01.2020
Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN e.V.), Prof. Dr. med. Dieter Haffner	23.01.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)	23.01.2020

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
Kyowa Kirin GmbH						
Döß, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Maessen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sibeijn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schulz, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.)						
Schnabel, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Dr. med. dent. Marcel Hanisch						
Hanisch, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)						
Burgardt, Hr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wilken, 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: Kyowa Kirin GmbH

Datum	23.01.2020
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[®]) handelt es sich um den ersten und derzeit einzigen Wirkstoff zur kausalen Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Die XLH ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die schwerwiegende Behinderungen zur Folge hat.</p> <p>Burosumab wurde bereits am 04. Oktober 2018 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Im damaligen Dossier wurden die beiden pivotalen und einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, sowie ein historischer Vergleich (UX023-CL002), dargestellt. Während des laufenden Verfahrens reichte die Kyowa Kirin GmbH (Kyowa Kirin) die zu diesem Zeitpunkt neu verfügbaren 40-Wochen-Daten der randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 ein. Die Ergebnisse belegten eindeutig den Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu einer weniger wirksamen Therapie, die aus einer Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bestand. Da die UX023-CL301-Studie noch nicht abgeschlossen war, wurde der Beschluss des G-BA vom 04. Oktober 2018 befristet, um Einblicke in die 64-Wochen-Daten der Studie zu erhalten. Im Beschluss wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vergeben, den die Patientenvertretung „nur schweren Herzens“ aufgrund der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Befristung zustimmte, da diese in den Endpunkten Serumphosphat-Konzentration und Rachitissymptomatik einen beträchtlichen Zusatznutzen sehe.</p> <p>Am 26. September 2019 reichte Kyowa Kirin gemäß § 35a SGB V erneut ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Crysvida[®] ein. In diesem Dossier wurden nun die Studiendaten zur abgeschlossenen Behandlungsphase (Woche 40 und Woche 64) der Zulassungsstudie UX023-CL301 mit einer Evidenzstufe Ib (RCT) für die erneute Bewertung von Burosumab herangezogen. Die in Modul 4 dargestellten Daten der Studie UX023-CL301 bestätigen eindrucksvoll die bereits beachtlichen Ergebnisse zur Wirkung von Burosumab bei pädiatrischen XLH-Patienten im Alter von 1-12 Jahren aus den pivotalen Studien des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Burosumab (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349) [1].</p> <p>Im Folgenden nimmt Kyowa Kirin insbesondere zu 4 allgemeinen Aspekten Stellung.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Änderungen im Amendment 12. Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik und Serumphosphat-Konzentration3. Zahnmedizinische Untersuchungen4. Unerwünschte Ereignisse	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Änderungen im Amendment 1</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p>„Unklar ist, welcher Rationale die Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien und die Erhöhung des Anteils der weiblichen Testpersonen in Amendment 1 folgte. Mit Datenschnitt im Februar 2018 zum Erreichen der Studienwoche 40 der zuletzt eingeschlossenen Testperson ergibt sich, dass die Patientenrekrutierung zum Zeitpunkt des Amendments 1 bereits abgeschlossen war.</p> <p>Die Änderung der PROMIS-Version von 1.0 auf 2.0 wird in Amendment 1 damit begründet, die tatsächliche, bereits stattfindende Verwendung der aktualisierten Version von PROMIS in der Studie widerzuspiegeln. Auch laut Modul 4 des Herstellerdossiers [21] wurde nur Version 2.0 des PROMIS in der Studie verwendet. Damit ist davon auszugehen, dass in Amendment 1 nicht ausschließlich Änderungen für die Studiendurchführung prospektiv beschrieben wurden, sondern dass es sich ebenfalls um eine nachträgliche Dokumentation handelt. Diese Annahme würde durch die Darstellung der geänderten Patientenrekrutierung in Amendment 1 nach Abschluss der Patientenrekrutierung gestützt.“ S. 15</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Die ursprüngliche Fassung des Protokolls der Studie UX023-</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CL301 (vom 04. April 2016) wurde durch das globale Amendment 1 (vom 03. November 2017) geändert, um die Dauer der Studie zu verlängern sowie Prozesse zu klären und Änderungen aufzunehmen, die auf zusätzlichen Informationen beruhen und seit Beginn der Studie von den klinischen Prüfern und den Gesundheitsbehörden gesammelt wurden.</p> <p><u>Begründung der Protokolländerungen und des Freigabedatums nach Abschluss der Rekrutierung:</u></p> <p>Nachdem das Protokoll der Studie UX023-CL301 vom 04. April 2016 einige Fragen aufwarf und Dokumentationsfehler aufgefallen waren, wurden diese in einem <i>Investigator Meeting</i> am 15. Juni 2016 besprochen und geklärt. Daraufhin wurden im Zuge der schnellen Kommunikation sogenannte Memos erstellt, um die Änderungen dieses Meetings zusammenzufassen, den Studienzentren zur Verfügung zu stellen und um eine fortlaufende Dokumentation der geforderten Aktualisierungen und Klarstellungen zu gewährleisten. Diese Memos listeten administrative und identifizierte Fehler oder Inkonsistenzen auf, die nach Abschluss des Protokolls vom 04. April 2016 festgestellt wurden. Weiterhin wurden die Fragen, die im <i>Investigator Meeting</i> der Studienzentren am 15. Juni 2016 aufkamen, erläutert und klargestellt [2-4]. Diese Änderungen und Erläuterungen der Memos wurden und mussten anschließend in das Amendment 1 vom 03. November 2017 aufgenommen werden. Das erste Memo (Memo 1) beinhaltete die meisten und wichtigsten Anpassungen und wurde den Studienzentren am 12. September 2016 zur Verfügung gestellt. Insbesondere wurde hier nochmals</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 vorgelegt. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst.</p> <p>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 Amendments Änderungen (z.B. Einführung einer einarmigen Extensionsphase, Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien, Änderung der PROMIS Version von 1.0 auf 2.0) vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klargestellt, welche Version des PROMIS-Fragebogens benutzt wurde (PROMIS Version 2, Clarification #15 [2]). Da der erste Patient, der zur Screeningvisite mindestens 5 Jahre alt war, am 15. November 2016 die erste PROMIS-Baseline-Visite hatte, kann somit ausgeschlossen werden, dass die Erhebungen durch den PROMIS-Fragebogen nicht prospektiv stattgefunden hätten (siehe Abbildung 1). Hierauf wird weiter unten näher eingegangen.</p>  <p>Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Dokumentenerstellung</p> <p><u>Versionsänderung des PROMIS von Version 1 zu 2:</u></p> <p>In dem Memo 1 vom 12. September 2016 wird unter anderem berichtet, dass die Items des PROMIS-Fragebogens ausschließlich von der PROMIS Version 2 extrahiert wurden und dass es sich bei der Referenz zu PROMIS Version 1 im Protokoll vom 04. April 2016 um einen Fehler handelt [2]. Wie bereits berichtet, stellt Kyowa Kirin noch einmal klar, dass die Freigabe der Version 2 vor der Einschreibung des ersten Studienteilnehmers erfolgt ist und dass alle Kinder/Eltern der Studie UX023-CL301 zu jedem Messzeitpunkt ausschließlich die PROMIS Version 2 ausgefüllt haben.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Begründung der Erhöhung des Frauenanteils</u></p> <p>Um die Geschlechterverteilung der X-chromosomal dominant vererbten Erkrankung genauer zu erfassen, wurde der maximale Anteil an weiblichen Studienteilnehmer von 60% auf 70% erhöht. Diese Änderung wurde aus Gründen der Genauigkeit zur exakteren Erfassung des Krankheitsbilds vorgenommen, hatte aber letztendlich keinen Einfluss auf den Anteil der weiblichen Studienteilnehmer, der in der Studie UX023-CL301 55,7% betrug.</p>	
<p>2. Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat</p> <p>Anmerkungen des G-BA:</p> <p>„Zur Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik mittels RGI-C (<i>Radiographic Global Impression of Change</i>) und RSS (<i>Rickets Severity Scale</i>) sowie des Endpunkts Serumphosphat wurden keine neuen Nachweise durch den pU vorgelegt, sodass die Einschätzung aus dem Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2018 (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349) bestehen bleibt. Die Endpunkte werden daher als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet und in der Konsequenz nicht dargestellt.“ S. 16</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkungen Kyowa Kirin:</p> <p>Die XLH ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die zu einer chronischen Hypophosphatämie führt. Das Therapieziel ist, wie eindrucksvoll in der Studie UX023-CL301 dargelegt, eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration, wodurch auch nach neuesten Erkenntnissen der Therapieerfolg gemessen werden kann [5]. Dies wurde im Übrigen auch bereits im ersten Verfahren diskutiert und der therapeutische Wert des Serumphosphats in den pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 hervorgehoben. Weiterhin zeichnet sich die Erkrankung regelmäßig durch erhebliche Knochendeformationen aus. Bildgebende Verfahren wie der RGI-C und der RSS sind daher ebenfalls geeignete und valide Messinstrumente, um bei einer metabolischen Knochenerkrankung das Ansprechen auf die Therapie zu evaluieren. Ein Rückgang der Knochendeformation und der Anomalien äußert sich u. a. in einer verbesserten Mobilität und der körperlichen Funktion (siehe 6MWT) sowie Abnahme von Gelenkschmerzen und Vermeidung von lebenslangen schwerwiegenden Knochen- und Gelenkkomplikationen. Des Weiteren bedeutet ein Rückgang der Knochendeformationen eine Normalisierung der Physiognomie der betroffenen Patienten, die durch Ihre offensichtlichen Fehlbildungen und Gangauffälligkeiten immer wieder einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag ausgesetzt sind. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen.</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 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.</p> <p><i>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, 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>In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt. Die vom</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei einem hohen ungedeckten Bedarf an neuen Medikamenten zur Behandlung einer <i>Orphan</i> Erkrankung ist eine schnelle Bereitstellung von größter Wichtigkeit. Im Fall von Burosumab gewährte das Paul-Ehrlich-Institut die Teilnahme am Arzneimittel-Härtefallprogramm [6], während die Europäische Kommission einer bedingten Zulassung zustimmte [7]. Ferner muss darauf hingewiesen werden, dass Nachweise für die Validierung von Surrogatparametern, bildgebenden Verfahren oder gesundheitspezifischen 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 ist. Die Durchführung einer Validierung würde eine substanzielle Anzahl von Patienten, sowie viele Jahre der Nachbeobachtung erfordern. Des Weiteren müssten soziokulturelle Besonderheiten der in den unterschiedlichen Ländern lebenden Patienten/Eltern, einbezogen werden. Diese Aspekte würden einer raschen Bereitstellung neuer therapeutischer Möglichkeiten entgegenstehen.</p> <p>Die durch die Europäische Arzneimittelagentur empfohlene und von der Europäischen Kommission erteilte Zulassung zeigt, dass sowohl das Studiendesign als auch die Endpunkterhebung akzeptiert wurden. Durch die Darstellung aller relevanter Ergebnisse sollen die Daten, die zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung von Burosumab geführt haben, transparent und</p>	<p>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>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>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>nachvollziehbar abgebildet werden. Diese Ergebnisse sind im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens als ausreichend beweisend angesehen worden, um eine bedingte Zulassung zu erteilen. Wesentliche Bedingungen wurden bereits mit der Einreichung der finalen Daten der Phase-II-Studie UX023-CL201 und des 64-Wochen-Datenschnitts der Phase-III-Studie UX023-CL301 seitens Kyowa Kirin im Sommer 2019 erfüllt. Eine weitere noch zu erfüllende Bedingung ist die Einreichung des finalen Datenschnitts der Phase-II-Studie UX023-CL205, die planmäßig im Mai 2020 erfolgt. Die Wirksamkeitsbeurteilung und auch die Anerkennung eines Zusatznutzens durch die Europäische Arzneimittelagentur im Rahmen des Zulassungsverfahrens beruhen auf denselben Endpunkten, auf die sich auch Kyowa Kirin im Nutzenbewertungsverfahren stützt. Da die Europäische Arzneimittelagentur sich bei der Beurteilung auf diese Endpunkte bezieht, würde eine Nicht-Bewertung der Endpunkte im Nutzenbewertungsverfahren den Feststellungen und der Vorgehensweise der Zulassungsbehörde widersprechen. Selbst wenn der G-BA daran festhält, dass die Endpunkte keine ausreichende Patientenrelevanz haben, können sie gleichwohl nicht übergangen werden.</p> <p>Der statistisch signifikante primäre Endpunkt RGI-C der UX023-CL301-Studie liefert zusammen mit dem weiteren bedeutsamen Endpunkt RSS den Gesamtnachweis, der den klinischen Nutzen von Burosumab für die Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Krankheit aufzeigt. Die pathophysiologische Ursache des Phosphatverlusts und Manifestation der XLH-Erkrankung</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spiegelt sich in der Serumphosphat-Konzentration und in der Rachitissymptomatik wider. Die Rachitissymptomatik entsteht aufgrund der verminderten Verfügbarkeit von Phosphat und Kalzium zur Mineralisierung der Skelettmatrix, die eine Desorganisation der Epiphysen und eine unmineralisierte Osteoid-Matrix zur Folge hat. Dies führt zu einer Ausdehnung der Epiphysen, einer gestörten Knochenmatrix und schlussendlich zu Skelettdeformationen. Die Schwere der Rachitissymptomatik der XLH variiert, obwohl die meisten Kinder unter einem verzögerten Wachstum und Deformationen der unteren Extremitäten leiden. Die erheblichen Skelettdeformationen verursachen oft starke tägliche Schmerzen und beeinträchtigen die körperliche Funktionsfähigkeit. Sobald das Wachstum der Kinder abgeschlossen ist, sind diese Deformationen irreversibel und verursachen ein Leben lang knochenbedingte Symptome verschiedener Art (u.a. Achsenfehlstellungen, frühzeitige Arthrosen, Enthesiopathien), die häufig zu schweren Behinderungen und Knochenschmerzen führen. XLH-Patienten benötigen daher häufig chirurgische Korrekturen, um die Mobilität zu verbessern und anschließend zu erhalten. Die Versorgung mit entsprechenden Hilfsmitteln durch die Gesetzliche Krankenversicherung ist bei Menschen mit diesem seltenen Krankheitsbild nicht außergewöhnlich.</p> <p>Auf Grundlage der Daten aus der Phase-II-Studie UX023-CL201 wurde eine Validierung des RGI-C in der Indikation XLH durchgeführt, die zeigte, dass die Prävalenz der rachitischen Anomalien, die während des RGI-C Scoring identifiziert wurden,</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich zwischen den Kindern mit einer höheren und niedrigeren Rachitis-Schwere unterscheiden. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass Veränderungen des RGI-C nach der Behandlung mit Burosumab durch Veränderungen im röntgenologischen Erscheinungsbild der Rachitis dargestellt werden können [8]. Eine weitere Auswertung des RGI-C anhand der Daten der UX023-CL301 Studie zeigte, dass die RGI-C-Scores eine signifikante Korrelation mit der Veränderung der Alkalischen Phosphatase ($r=0,372$; $p=0,003$) und der Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit ($r=0,276$; $p=0,038$) in Woche 64 aufwiesen [9].</p> <p>Die Erhebung der Endpunkte Serumphosphat-Konzentration und Rachitissymptomatik ist für die Diagnose von XLH sowie für die Evaluation der Wirksamkeit von Burosumab essentiell. Nach neuesten wissenschaftlichen Kenntnissen stellt zudem eine Verbesserung dieser Endpunkte das Therapieziel bei der Erkrankung mit XLH dar. Im Beschluss des ersten Verfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ausgesprochen, den die Patientenvertretung „nur schweren Herzens“ aufgrund der Befristung zustimmte, da sie in den Endpunkten Serumphosphat-Konzentration und Rachitissymptomatik einen beträchtlichen Zusatznutzen sehe.</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier begründet, schließt sich Kyowa Kirin der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik und Serumphosphat-Konzentration nicht an und bittet daher den G-BA, diese Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Burosumab heranzuziehen. Zudem möchte Kyowa Kirin darauf hinweisen, dass es sich bei dem Endpunkt RGI-C um den primären Endpunkt der Studie UX023-CL301 handelt, der generell in der Nutzenbewertung, unabhängig von der Einschätzung der Patientenrelevanz des G-BA, aufgeführt werden muss.</p>	
<p>3. Zahnmedizinische Ereignisse</p> <p>Anmerkungen des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Der Endpunkt ist vom pU als „Zahnmedizinische Untersuchungen“ benannt. Es scheinen jedoch weder zahnmedizinische Fachleute an der Erhebung des Endpunkts beteiligt worden zu sein noch Schulungen des Studienpersonals stattgefunden zu haben. Laut Herstellermodul handelt es sich nur um eine Befragung der Kinder während der Studienvsiten. Inwiefern zusätzlich oder stattdessen die Eltern der Kinder befragt wurden, geht aus den Unterlagen nicht hervor.“ „Die Benennung relevanter Ereignisse unterscheidet sich in den Studienunterlagen.“ S.27 <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>XLH ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine Dysregulation der Mineral- und Vitamin-Homöostase gekennzeichnet ist. Diese führt neben einer Störung der Mineralisierung von Knochen auch zu Defekten im Dentin. Aufgrund dessen weisen XLH-Patienten sowohl bei den Milch- als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch bleibenden Zähnen häufig Zahnabszesse auf [10], ohne dass vorab Karies oder Traumata festgestellt wurden [11]. Zahnabszesse können sowohl durch eine Infektion, als auch unbehandelten Karies oder Defekten in Schmelz, Dentin und Zement verursacht werden. Die verminderte Mineralisierung fördert die Ausbreitung der eitrigen und schmerzhaften Infektion, die sogar zum Zahnverlust führen kann [10-12].</p> <p>75 % der Patienten mit XLH weisen eine Parodontal- oder Zahnfleischerkrankung auf, die möglicherweise mit der Burosumab-Behandlung in Zusammenhang gebracht werden könnte. Derzeit gibt es jedoch keine Möglichkeit das Ausmaß des Schmelz- oder Dentindefekts zu bestimmen [11]. Aus diesem Grund wurde sowohl ein möglicher Zahnverlust sowie das Auftreten von Karies und Zahnabszessen in der Fachinformation von Crysvida[®] als Nebenwirkungen mit aufgenommen.</p> <p>Die Ursache für das häufige Auftreten von Zahnproblemen ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass das PHEX-Protein in den Knochen und Zähnen exprimiert wird. Durch die gestörte Mineralisierung der Zähne kommt es zu einer Entwicklungsverzögerung der Milchzähne und bleibenden Zähne. Weiterhin ist bekannt, dass sich auch ohne jegliche Vorgeschichte von Karies oder Zahnproblemen, spontane periapikale Abszesse und Fisteln bilden können. Da das Dentin den größten Anteil des Zahnes ausmacht und bei XLH-Patienten am stärksten betroffen ist, sind die Auswirkungen einer verzögerten und unvollständigen Mineralisierung des Dentins in</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezug auf die Festigkeit und Funktion der Zähne gravierend. Somit kommt es neben Zahnabszessen häufig auch zu anderen zahnmedizinischen Befunden wie z. B. Zahnschmelzdefekte und -frakturen, Wurzeldysplasien, vergrößerte Pulpa-Kammern mit langen Pulpa-Hörnern, parodontale Erkrankungen, Hypomineralisierung des Alveolarknochens, Verlust der Dura-Lamelle und Malokklusion [10-13].</p> <p>Hanisch et al. veröffentlichte erst kürzlich die Ergebnisse einer Studie, in der 43 XLH-Patienten (32 Frauen und 11 Männer) zu ihrer Zahngesundheit befragt wurden. Zur Bewertung der Zahngesundheit wurde ein Fragebogen entwickelt und validiert [14], der aus offenen Fragen und Fragen der standardisierten deutschen Version des <i>Oral Health Impact Profile-14</i> (OHIP-14) besteht. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (77,5 %) berichteten über Zahnprobleme, die in Zusammenhang mit der XLH-Erkrankung stehen. Dabei wurden vor allem die Störung der Zahnmineralisierung (n=26) sowie Abszess- und Fistelbildung (n=21) genannt. Studienteilnehmer mit Zahnproblemen zeigten eine erhöhte Tendenz zu einer schlechteren Zahngesundheit als diejenigen ohne orale Symptomatik. In Deutschland waren die OHIP-14-Scores für diese XLH-Patienten schlechter als die Werte der Allgemeinbevölkerung [15].</p> <p>Die zahnärztliche Untersuchung war ein explorativer Endpunkt in der Studie UX023-CL301. Hierbei wurde die Anzahl der dentalen Ereignisse wie Karies, Zahnextraktion, Wurzelbehandlung, Zahnabszess und Gingivitis zu Baseline, zu Woche 4, 8, 16, 24, 32, 40, 52, 64 und in der Extensionsphase zu Woche 74</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgefragt. Bei jeder Klinik-Visite wurde eine mündliche Befragung durch einen ausgebildeten Arzt durchgeführt. Dieser Arzt hatte die Fähigkeit, Zahnabszesse oder ausgeprägte Karies zu identifizieren. Die Kinder oder deren Eltern wurden dabei proaktiv gefragt, ob seit ihrer letzten Visite ein dentales Ereignis wie Karies, Zahnextraktion (aufgrund von Abszess oder Karies), Wurzelbehandlung, Zahnabszess oder Gingivitis aufgetreten war bzw. behandelt wurde. Die Ergebnisse dieser mündlichen Befragung wurden im eCRF (<i>electronic case report forms</i>) erfasst und getrennt von den Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) tabellarisch dargestellt. Die mündliche Befragung beurteilte proaktiv den dentalen Zustand, während die TEAEs sich auf Zahnprobleme bezogen, die außerhalb der geplanten Klinik-Visiten auftraten und von den Kindern oder ihren Eltern berichtet und vom Prüfarzt dokumentiert wurden.</p> <p>Kyowa Kirin bedauert ebenfalls, dass bei den zahnmedizinischen Untersuchungen keine zahnmedizinischen Fachkräfte beteiligt waren. Weiterhin gab es keine spezifische Ausbildung des Studienpersonals für die zahnmedizinische Beurteilung. Während bei Patienten mit XLH Zahnprobleme wie Abszesse und vergrößerte Pulpakammern auftreten, gibt es nur wenige klinische Daten über den Zeitpunkt, die Häufigkeit und den Verlauf von dentalen Anomalien bei pädiatrischen Patienten. In den verfügbaren Berichten wurden dentale Befunde meist bei einer kleinen pädiatrischen XLH-Population berichtet, die mit einer Substitutionstherapie behandelt wurden. Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Zahnerkrankung durch die XLH, ohne eine</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung, können dadurch nicht gezogen werden. Aus diesem Grund wurde die zahnmedizinische Untersuchung als explorativer Endpunkt aufgenommen, um neue Erkenntnisse über die Zahnerkrankung der pädiatrischen XLH-Patienten zu gewinnen. Die Auswirkungen von Burosumab auf die Zahngesundheit bei XLH-Patienten wurde daher nicht nach einem systematischen Vorgehen durch formale zahnärztliche Untersuchungen, einschließlich Röntgenbildaufnahmen und Routineüberwachung bewertet.</p> <p>Kyowa Kirin ist sich der nicht-systematischen Erhebung des Endpunktes „zahnmedizinische Untersuchung“ und der damit verbundenen Einschränkungen in der Studie bewusst. Dennoch liefern die Ergebnisse der zahnmedizinischen Befragung in Kombination mit den TEAEs nützliche Informationen und ein besseres Verständnis über die Zahnprobleme von pädiatrischen Patienten mit XLH.</p>	
<p>4. Unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Diese offene, unkontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II mit Kindern zwischen 6 und 12 Jahren (N = 26 mit relevantem Dosierungsschema) bildet die Grundlage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“, welche 2018 von der EMA gewährt wurde. Es liegt der Studienbericht zu Woche 160 vor. Da mit Studie UX023-CL301 für diese Population in allen	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Woche 64 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.“ S. 8</p> <ul style="list-style-type: none">• „In Studie 301 werden UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst, jedoch erst ab der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation ausgewertet. Es ist unklar, wieso UE erhoben, jedoch nicht ausgewertet werden. Der Endpunkt wird dennoch bis Woche 64 als valide bewertet.“ S. 17• „Es ist unklar, inwiefern die unterschiedliche Erhebung von Sicherheitsereignissen außerhalb der Studienvsiten (im Interventionsarm als Hausvisiten, im Kontrollarm telefonisch) Auswirkungen auf das Berichten von Ereignissen hatte. Es ist zudem unklar, ob Teilnehmende des Interventionsarms ohne Hausvisiten (z. B. in Japan und Südkorea) ebenfalls telefonisch befragt wurden.“ S. 31• „Die größten Unterschiede traten zwischen den Studienarmen bei den Arzneimittelklassen Husten- und Erkältungsmittel (Unterschied: 32%-Punkte), Antibiotika zur systematischen Anwendung (30,5%-Punkte) und Mittel bei obstruktiven Atemwegs-erkrankungen (25,1%-Punkte) auf.“ S. 40	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte der beiden pivotalen Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 zeigten zusammen mit dem historischen Vergleich UX023-CL001 im Rahmen des Zulassungsverfahrens ausreichend beweisende und sichere Ergebnisse, um eine bedingte Zulassung zu erteilen. Die randomisierte und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL301 beweist mit den robusten und vertrauenswürdigen Sicherheitsendpunkten, dass für alle zulassungsrelevanten Studien konsistente Sicherheitsergebnisse vorliegen. Die Sicherheitsbeurteilung der Europäischen Arzneimittelagentur basiert auf den beiden Phase-II-Studien, dem historischen Vergleich und der RCT UX023-CL301. <p>Kyowa Kirin stimmt dem Ausschluss des aktuellen Studienberichts zu Woche 160 der UX023-CL201 nicht zu und bittet um die Aufnahme und Bewertung der neuen Sicherheitsdaten [16] in das laufende Nutzenbewertungsverfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das im <i>Statistical Analysis Plan</i> (SAP) dokumentierte Sicherheitsziel war die Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Burosumab bei der Behandlung von XLH-Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 12 Jahren im Vergleich zur Kontrolle. Da Patienten zu Baseline ihre erste Burosumab-Injektion erhalten haben, wurden ab diesen Zeitpunkt die unerwünschten Ereignisse (UEs) gemeldet, um 	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der UEs und den Zusammenhang zur Behandlung zu bewerten. UEs, die zwischen dem Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung und der ersten Baseline-Visite (erste Gabe von Burosumab) auftraten, wurden dokumentiert, jedoch nicht in die Gesamtsicherheitsanalyse einbezogen, da diese UEs keinen Bezug zur Burosumab-Behandlung hatten und eine objektive Beurteilung der Sicherheitsprofile in beiden Behandlungsarmen erschweren.</p> <p>A. Kyowa Kirin ist der Ansicht, dass dieses Vorgehen angemessen und valide ist, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Burosumab im Vergleich zur aktiven Kontrolle zu bewerten.</p> <p>B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Neben den Klinik-Visiten wurden auch telefonische Visiten/Hausbesuche zur Dokumentation von UEs und Begleitmedikationen gesammelt. Die Hausbesuche bei den Kindern in der Burosumab-Gruppe während der Behandlungsperiode und bei allen Kindern während der Extensionsphase dienten außerdem der subkutanen Injektion von Burosumab. Hausvisiten konnten für Studienteilnehmer in Japan oder Korea nicht angeboten werden (Japan: $N_{\text{(Burosumab)}} = 2$; $N_{\text{(aktive Kontrolle)}} = 3$; Korea: $N_{\text{(Burosumab)}} = 0$; $N_{\text{(aktive Kontrolle)}} = 2$). Bei diesen Patienten wurden ausschließlich Klinik-Visiten und keine telefonischen Visiten durchgeführt. Für Kinder in der Kontrollgruppe wurden Informationen zu UEs und Begleitmedikation während der Behandlungsperiode per Telefonanruf abgefragt. Diese Anrufe erfolgten exakt zu dem 	<p>konventionellen Therapie gezeigt werden.</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen; zuungunsten von Burosumab) waren in der Studie UX023-CL301: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Untersuchungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Art der Erhebung unerwünschter Ereignisse (mittels Hausvisiten, telefonische Befragung) zwischen den Studienarmen können die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen verzerrt sein.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichen Zeitpunkt wie die Hausvisiten (HH) der Patienten in der Burosumab-Gruppe und wurden gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt (siehe Tabelle 2.2 im Studienprotokoll [17]). Durch die unterschiedliche Art der Visiten in den Behandlungsarmen ist deshalb von einer detaillierteren Erfassung der Sicherheitsinformationen in der Burosumab-Gruppe auszugehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden und Infektionen der oberen Atemwege ist bei Kindern über eine Studiendauer von 2 Jahren nicht ungewöhnlich. Laut dem Robert Koch-Institut ist die immunologische Reifung, d. h. die Ausbildung der Abwehrkräfte, erst mit ca. 10 Jahren abgeschlossen. So erkrankten Kleinkinder etwa 6- bis 8-mal, ein 9-jähriges Kind etwa 3- bis 4-mal und ein 12-jähriges Kind ca. 1- bis 2-mal pro Jahr an einem Infekt der Atemwege [18]. Kinder mit XLH weisen aufgrund der genetisch bedingten Erkrankung ein möglicherweise unreiferes Immunsystem auf, wodurch das Auftreten von Infektionen der Atemwege gefördert wird. Zudem liegen bei 8 Patienten zusätzlich Vorerkrankungen des Atemwegssystems vor. (Burosumab-Gruppe: $n_{\text{Asthma}} = 4$ und $n_{\text{bronchiale Hyperreaktivität}} = 2$; Kontrollgruppe: $n_{\text{Asthma}} = 2$). Der Einsatz von Arzneimitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Husten- und Erkältungsmittel sowie fiebersenkende Arzneimittel ist somit erklärbar. Ebenfalls könnte die rein telefonische Abfrage zwischen den Klinik-Visiten in der Kontrollgruppe zu einer Verzerrung zwischen den Behandlungsgruppen geführt haben, 	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>da Eltern nicht unbedingt in der Lage waren die Krankheiten exakt zu definieren bzw. alle relevanten zum Einsatz gekommenen Arzneimittel aufzuzählen. Bei der telefonischen Visite ist daher nicht auszuschließen, dass durch die Befragung der Eltern eine unvollständige Auflistung der aufgetretenen Erkrankungen sowie der Begleitmedikationen erfolgt ist.</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. 12	<p>Anmerkung: „Zudem konnten je nach Angemessenheit Subgruppenanalysen für PHEX-Mutationsstatus (positiv vs. nicht-positiv) und bei PROMIS, FPS-R und 6MWT nach RSS-Gesamtwert ($\leq 2,5$ vs. $> 2,5$) durchgeführt werden.“ „Es sind keine Kriterien beschrieben, woran eine Angemessenheit bestimmt wurde.“</p> <p>Erläuterung:</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>Die Subgruppenanalysen für die Studie UX023-CL301 wurden im SAP prädefiniert und mit dem Ziel ausgewählt, die Therapie unter Burosumab besser verstehen zu können. So wurde die Subgruppe RSS-Gesamtwert ($\leq 2,5$ vs. $> 2,5$) definiert, um zu untersuchen, ob Burosumab bei Patienten mit einer schweren Rachitissymptomatik im Vergleich zu einer milderen Rachitissymptomatik ähnlich wirksam ist. Da jüngere Kinder eine längere Wachstums- und Knochenumbauphase als ältere Kinder haben, wurde die Subgruppe Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) definiert. Diese Subgruppe ist insbesondere für die Endpunkte Wachstum und Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) interessant. Die Subgruppe Region (Japan vs. Rest der Welt) wurde aus Gründen von operativen und logistischen Gesichtspunkten gewählt.</p> <p>Die Randomisierung der Studie UX023-CL301 wurde nach dem Schweregrad der Rachitissymptomatik (RSS-Gesamtwert $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), dem Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und der Region stratifiziert. Der Stratifizierungsfaktor Region wurde für operative und logistische Überlegungen verwendet und daher nicht als Kovariate eingesetzt. Da diese Faktoren als Stratifizierungskriterien verwendet wurden, wurde eine Subgruppenanalyse nach Rachitisschwere (RSS-Gesamtwert $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$) und dem Alter (< 5 vs. ≥ 5) für primäre und sekundäre Endpunkte durchgeführt. Die Subgruppenanalyse nach Region wurde nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Zusätzliche Analysen wurden für die Endpunkte PROMIS, FPS-R</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 vorgelegt. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer <i>PHEX</i>-Mutation. In der Studie UX023-CL301 wurden Patienten mit radiologischem Nachweis einer Rachitis (RSS-Gesamtscore $\geq 2,0$) sowie erniedrigten Serumphosphatwert, Serum-Kreatinin unterhalb des altersadjustierten oberen Normalbereiches 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 die Festlegung einer Stehhöhe von < 50. Perzentil.</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>und 6MWT berechnet. Die Subgruppe RSS-Gesamtwert ($\leq 2,5$ vs. $> 2,5$) sollte dabei untersuchen, ob die Kinder mit einer ausgeprägteren Rachitissymptomatik mehr Schmerzen, verminderte körperliche Funktion oder eine verringerte Lebensqualität hatten. Um die Unterschiede im zeitlichen Verlauf des Wachstums und der Pubertät zwischen Mädchen und Jungen sowie potentielle Auswirkungen auf das Skelett zu analysieren, wurden Subgruppen nach Geschlecht für die Endpunkte Wachstum und Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) ermittelt. Basierend auf dem <i>PHEX</i>-Mutationsstatus wurden ebenfalls Subgruppen zu Woche 40 und 64 für RGI-C, RSS, Wachstum und Wachstumsgeschwindigkeit durchgeführt. Mit dieser Analyse sollte beobachtet werden, ob sich der klinische Phänotyp von Wachstum und Rachitissymptomatik unterscheidet, je nachdem, ob eine <i>PHEX</i>-Mutation identifiziert werden konnte oder nicht.</p> <p>Wie bereits im Dossier beschrieben, ist die Aussagekraft der Subgruppen Region und <i>PHEX</i>-Mutationsstatus aufgrund der Patientenzahlen limitiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region: <ul style="list-style-type: none"> ○ Japan: $N_{(\text{Burosumab})} = 2$; $N_{(\text{aktive Kontrolle})} = 3$ ○ Rest der Welt: $N_{(\text{Burosumab})} = 29$; $N_{(\text{aktive Kontrolle})} = 27$ • <i>PHEX</i>-Mutation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Positiv: $N_{(\text{Burosumab})} = 27$; $N_{(\text{aktive Kontrolle})} = 28$ ○ Nicht-Positiv: $N_{(\text{Burosumab})} = 2$; $N_{(\text{aktive Kontrolle})} = 4$ 	<p>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. ≥ 5 Jahre) und Region.</p> <p>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.</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)
	Kyowa Kirin sieht die Subgruppenanalysen als angemessen an. Die Studienergebnisse sind valide und glaubwürdig.	
S. 15 S. 22	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COA-Versionen: „In Studie 301 wurde die erste Testperson am 8. September 2016 eingeschlossen, sodass die Versionsänderungen während der laufenden Studie 301 und zwischen der Änderung des Studienprotokolls stattfanden. Der Stellenwert des COA-Dossiers gegenüber dem Studienprotokoll ist unklar. Zum Teil finden sich in den Dokumenten unterschiedliche Informationen zum Einsatz von Erhebungsinstrumenten. Die Änderungen zwischen den Versionen des COA-Dossiers können nur unzureichend und nicht für die Versionen 1 bis 3 beurteilt werden.“ • PROMIS-Skala „Pain Intensity“: „Falls sich die Fragebogenversionen zur Selbst- und zur Fremdeinschätzung in der Erfassung der Schmerzintensität unterscheiden, ist unklar, wie diese gemeinsam ausgewertet werden sollten.“ 	Die Ausführungen des Stellungnehmers 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)
	<ul style="list-style-type: none">• PROMIS Referenzpopulation: „Auf welche Referenzpopulation sich die T-Werte beziehen, konnte anhand der Angaben im Manual nicht eindeutig nachvollzogen werden.“ <p>Erläuterung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das <i>Clinical Outcome Assessment</i> (COA-) Dossier wurde ursprünglich entwickelt, um das bevorzugte Dokumentationsformat der <i>U. S. Food and Drug Administration</i> (FDA-) Einreichung einzuhalten. Das COA-Dossier wird von den regulatorischen Bearbeitern der FDA als Arbeitsdokument betrachtet. Hier sollen regelmäßig zusätzliche Beweise und Informationen während des klinischen Entwicklungsprogramms aufgenommen und dokumentiert werden. Tabelle 1 fasst die Unterschiede und Details zwischen den 5 Versionen zusammen.• Die Abfrage der Schmerzintensität erfolgte ausschließlich mit dem Messinstrument <i>Face Pain Scale – Revised</i> (FPS-R). Die Frage 23 des PROMIS-Fragebogens der Selbstberichtversion wurde den Studienteilnehmern nicht gestellt, weshalb keine Daten im <i>Clinical Study Report</i> (CSR) der Studie UX023-CL301 dargestellt werden konnten. Im CSR als auch im Dossier	

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>wurden die Daten des FPS-R berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die PROMIS-Referenzpopulation der Domänen für den Selbstbericht und den Proxy-Bericht der Eltern der Studie UX023-CL301 war die allgemeine US-Zensus von 2000. Für die PROMIS Domänen <i>Pain Interference</i>, <i>Physical Function Mobility</i> und <i>Fatigue</i> wurde die Durchschnittsbevölkerung sowohl für die Selbstbericht- als auch Elternversion verwendet [19]. 	
S.52	<p>Anmerkung: „Die Vertrauenswürdigkeit der Studienergebnisse ist insgesamt aufgrund des offenen Studiendesigns limitiert und erscheint besonders hinsichtlich der subjektiven Endpunkte gering.“</p> <p>Erläuterung: Burosumab ist die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH. Die vorher einzige medikamentöse Behandlung bestand ausschließlich aus einer Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, um der Dysregulation des Mineralhaushaltes entgegenzuwirken. Dies erfordert im Vergleich zu einer 2-wöchigen subkutanen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvida® mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil</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>Injektion von Burosumab eine 3-5 Mal tägliche orale Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D [10, 12]. Aufgrund der häufigen Einnahme und unterschiedlichen Applikationswege wäre eine verblindete Studie eine große Belastung für die pädiatrischen Patienten gewesen. Weiterhin würde der behandelnde Arzt durch die Reaktion an der Injektionsstelle, die durch eine Fremdproteinreaktion des Antikörpers ausgelöst wird, schnell erkennen, welches Kind eine Kochsalzlösung oder Burosumab-Lösung injiziert bekommen hat. Aus Sicht der Europäischen Arzneimittelagentur erfüllt die vorgelegte Studie UX023-CL301 vollumfänglich die Voraussetzung zur Erteilung einer Zulassung.</p> <p>In der Gesamtschau der bis heute vorliegenden Evidenz in der Therapie mit Burosumab bei der Behandlung von Menschen mit XLH deuten alle erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte konsistent auf eine reproduzierbare und verlässliche Verbesserung der klinischen Situation hin.</p>	<p>von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegegröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</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>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
S. 53	<p>Anmerkung:</p> <p>„Es fehlten für 2 Kinder des Burosumab-Arms Daten: Ein Kind absolvierte den 6MWT nicht zu Baseline, ein Kind nicht zu Woche 40. Im Herstellermodul gibt der pU an, dass bei der Auswertung von Veränderungen nur Kinder mit einer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Messung in der Analyse berücksichtigt werden. Damit wären 14 der 15 Kinder im Burosumab-Arm in der Auswertung. In den statistischen Outputs ist die Analysepopulation jedoch mit 15 Personen angegeben, sodass unklar ist, wie viele Personen tatsächlich in der Analyse berücksichtigt wurden.“</p> <p>Erläuterung:</p> <p>Der 6-Minuten Gehdistanz Test (6MWT) ist als valides Messinstrument zur Bestimmung der körperlichen</p>	<p><i>Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></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>Leistungsfähigkeit anerkannt. Dabei wird die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke gemessen. Das Mindestalter der pädiatrischen Patientenpopulation betrug am Tag der Screeningvisite 5 Jahre. Kyowa Kirin präsentierte im Dossier von Burosumab zwei Analysen zum 6MWT. Die erste Analyse schließt alle Patienten ein, die zur Screeningvisite mindestens 5 Jahre alt waren (ITT-Analyse). Hier sind zwei Patienten in der Burosumab-Gruppe enthalten, die den 6MWT nicht vollständig abgeschlossen haben. Ein Kind in der Burosumab-Gruppe absolvierte zu Baseline 54 Meter in 1:17 Minuten. Bereits zu Testbeginn berichtete dieses Kind von anhaltenden Knochenschmerzen und erklärte, dass es an diesem Tag nicht schnell laufen könne. Ein weiteres Kind in der Burosumab-Gruppe lief zu Woche 40 eine Strecke von 440 Metern bevor es nach 5:27 Minuten anfragte den Test zu beenden. Durch die beiden Patienten liegt eine entgegengesetzte Verzerrung in der Burosumab-Gruppe vor. Aus diesem Grund wurde eine zweite Analyse präsentiert, die diese beiden Kinder ausschloss. Eine Unterscheidung zwischen den Baseline- und 40-Wochen-Wert wurde nicht gemacht, da nicht klar ist, ob das Kind zu Baseline jemals ganze 6 Minuten hätte gehen können. Beide Analysen des 6MWT in Metern zeigen dennoch robuste und konsistente Ergebnisse.</p>	<p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).</p> <p>Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL301 mittels des 6MWT bei Kindern erhoben, die zu Baseline mindestens 5 Jahre alt waren. 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.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 konnte in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt werden (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>Im prozentualen Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz zeigte sich zu Woche 64 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Tabelle 1: Zusammenfassung der Änderungen der Versionen des COA Dossier

Version und Datum	Dokumententitel	Beschreibung und Identifizierung der Änderungen aus der Vorgängerversion
1_0 7 April 2017	Evaluation of the psychometric properties of the POSNA-PODCI and 6MWT in XLH using data from an online burden of illness study and a phase 2b trial.	Ein eigenständiger Bericht, der die Auswertung der psychometrischen Eigenschaften des <i>Pediatric Orthopaedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> (POSNA-PODCI) und des 6MWT dokumentiert. Der POSNA-PODCI wurden zunächst für die Aufnahme in UX023-CL301 in Betracht gezogen, später durch die PROMIS-Skalen ersetzt.
2_0 29 March 2017	Qualitative research in pediatric XLH: Combined concept elicitation and cognitive debriefing interviews to understand the patient and caregiver experience of XLH, and assess the face and content validity of the PROMIS items, POSNA-PODCI and FPS-R	Ein eigenständiger Bericht, der die qualitative Forschung in der pädiatrischen Population mit XLH dokumentiert. Es sind keine Informationen aus der Version 1_0 enthalten.
3_0 23 November 2016	Patient Reported Outcomes Measures Clinical Outcome Assessment Dossier. The Pediatric Orthopaedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI) for Pediatric patients with X-linked hypophosphatemia.	Das erste Dokument mit der Struktur eines vollständigen COA-Dossiers. Es enthält die Informationen aus den Versionen 1_0 und 2_0. Dieses Dokument konzentriert sich auf den POSNA-PODCI, der zunächst für die Aufnahme in UX023-CL301 in Betracht gezogen wurde, später durch die PROMIS-Skalen ersetzt wurde.
4_0 24 April 2017	Patient Reported Outcomes Measures Clinical Outcome Assessment Dossier. The Pediatric Orthopaedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI), National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement	Dieses Dokument enthält Informationen aus der Version 3_0 und liefert unterstützende Beweise und Informationen zur Verwendung der PROMIS-Skalen gemäß der Empfehlung der FDA. Weiterhin wird berichtet, dass Ultragenyx die PROMIS® Itembanken verwendet, um ein maßgeschneidertes Instrument zur Unterstützung der COA-Endpunkte in der Phase-III-Studie zu erstellen.

	Information System (PROMIS®), Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) and 6-Minute Walk Test (6MWT)	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/359/>.
2. Ultragenyx pharmaceutical Javier San Martin (12. September 2016): UX023-CL301 Protocol Clarification Memo 1.
3. Ultragenyx pharmaceutical Javier San Martin (20. März 2017): UX023-CL301 Protocol Clarification Memo 3.
4. Ultragenyx pharmaceutical Javier San Martin (28. November 2016): UX023-CL301 Protocol Clarification Memo 2.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (g-BA) (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/359/#stellungennahmen>.
6. Paul-Ehrlich-Institut (14.07.2017): Bestätigte Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms gemäß § 4 Abs. 1 Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). Langen.
7. 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.
8. 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.
9. Kyowa Kirin International (KKI) (2019): Paediatric XLH PRO Validation (Stage 2, adhoc final analysis): Correlation of Specific Endpoints by RSS and RGI-C (Full Analysis Population) Change to Week 64.
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. Sabandal MM, Robotta P, Burklein S, Schafer E (2015): Review of the dental implications of X-linked hypophosphataemic rickets (XLHR). *Clin Oral Investig*; 19(4):759-68.
12. Carpenter T, Imel E, Holm I, de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381–8.

13. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. (2014): Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*; 93(7 Suppl):7S-19S.
14. Slade GD (1997): Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*; 25(4):284-90.
15. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S (2019): Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med*; 15(1):8.
16. European Medicines Agency (EMA) (2019): Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended; burosumab.
17. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Study Protocol 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).
18. Robert Koch-Institut (RKI) (2004): Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBEDownloadsT/gesundheit_von_kinder_und_jugendlichen.pdf?blob=publicationFile.
19. Northwestern University funding for HealthMeasures was provided by the National Institutes of Health grant U2C CA186878 (2020): PROMIS® Reference Populations. [Zugriff: 21.01.2020]. URL: <http://www.healthmeasures.net/score-and-interpret/interpret-scores/promis/reference-populations>.

5.2 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.)

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.) PD Dr. Oliver Semler und PD Dr. Christof Land als Sprecher der „Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED“ Dr. Dirk Schnabel als Geschäftsführender Vorstand der DGKED

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (**DGKED**)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einsatz von Burosumab bei Patienten mit XLH:</u></p> <p>Aus den bisher gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Crysvida (Burosumab) aus der klinischen Phase 3 Studie, UX023-CL301 und den Vorläuferstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205), sowie aus dem Arzneimittelhärtefallprogramm und der anschließenden Routineversorgung, scheint die Behandlung besonders vorteilhaft für Kinder und Jugendliche mit XLH zu sein, die:</p> <ul style="list-style-type: none">- Unter konventioneller Therapie eine starke Erniedrigung des Serum-Phosphats begleitet von einer deutlichen pathologischen Erhöhung der Alkalischen Phosphatase ab dem 1. Therapiejahr zeigten.- Unter konventioneller Therapie keine Reduktion der Beinachsenfehlstellung (2cm/Jahr) nach 2-3 Therapiejahren erreichten (angezeigt durch röntgenologische Ganzbeinstandaufnahme mit entsprechender Achsenbestimmung)- Unter konventioneller Therapie kein Aufholwachstum nach 2-3 Therapiejahren zeigten (angezeigt durch eine verbesserte Stehhöhe)- Unter konventioneller Therapie keine altersgerechte Mineralisation an den Epiphysenfugen erreichten (angezeigt durch Röntgenaufnahme des Handskeletts oder Kniegelenks) gemessen mit den etablierten radiologischen Scores zur Bestimmung von Mineralisierungsdefekten des Skelettsystems. <p>In der Leitlinie zur Behandlung der hereditären Hypophosphatämischen Rachitiden [1] AWMF, S1-LL174/008 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, 2016 sind die o.g. Therapieziele aufgeführt und daher als Kontroll- und Verlaufsparemeter in der Therapie der XLH etabliert und werden als patientenrelevant angesehen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Wirksamkeit von Burosumab:</u></p> <p>Patienten mit XLH, die in den verschiedenen klinischen Studien, dem Arzneimittelhärtefallprogramm und in der anschließenden Routineversorgung mit Burosumab behandelt wurden, zeigten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Normalisierung des renalen Phosphatverlusts (angezeigt durch TmP/GFR) - Einen Anstieg des Serum-Phosphatwerts in den unteren Normbereich - Einen Abfall der Alkalischen Phosphatase - Nach 6 Monaten eine Normalisierung der Mineralisation an den Epiphysenfugen, nachdem diese trotz jahrelanger Substitutionstherapie weiterhin noch Mineralisationsstörungen zeigten. - Eine Verbesserung der motorischen Funktion gemessen im Gehstreckentest und in dem Motoriktest „BOT2“[2] <p>Da alle Patienten, wie auch die Kinder in den Studien, mit konventioneller Therapie vorbehandelt wurden, können diese Effekte als Wirkung des Medikamentes interpretiert werden. 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.[3, 4] Insbesondere kann durch diese Therapie auch die für die Patienten belastende und stigmatisierende mehrfache tägliche Einnahme von Medikamenten ersetzt werden.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvida® mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (**DGKED**)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p><u>Bedeutung der Adhärenz bei XLH</u></p> <p>Während des Wachstums ist das Skelettsystem auf eine ausreichende Zufuhr und Bereitstellung von Calcium und Phosphat angewiesen, um einen adäquaten Knochenaufbau und ein Körperlängenwachstum zu ermöglichen. Besonders in Phasen raschen Körperlängenwachstums (erste 2 Lebensjahre und Pubertät) besteht ein erhöhter Bedarf an Mineralien. Dies sind aber auch Lebensphasen, in denen die Adhärenz der Patienten oft schwierig ist. Besonders zu Beginn der Pubertät ist eine erhöhte Bereitstellung von Mineralien als Bausteine für das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körperlängenwachstum wichtig. Allerdings wurde von den Patienten in der Vergangenheit die konventionelle Therapie in diesem Lebensabschnitt nicht mehr adäquat durchgeführt, da sie zu aufwendig und für die Betroffenen zu stigmatisierend war, wenn sie bis zu 5 Mal pro Tag Medikamente einnehmen mussten.</p> <p>Unter Burosumab ist mit nur einer subkutanen Gabe alle 2 Wochen [5] von einer sehr guten Adhärenz auszugehen. Somit ist die Versorgung des Skelettsystems mit Mineralien verbessert und es kommt zu einer kontinuierlichen Mineralisierung der extrazellulären Matrix und einem besseren Aufbau von Knochensubstanz.</p>	
<p><u>Bedeutung von Laborparametern bei XLH</u></p> <p>Bei Patienten mit XLH erfolgt unter einer Therapie mit Burosumab die Therapiesteuerung anhand der klinisch relevanten Laborparameter. Hierzu zählen besonders die Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-Phosphat als Ausdruck des durch den Gendefekt bewirkten Phosphatverlustes über die Niere. - Alkalische Phosphatase im Serum als Ausdruck des erhöhten Knochenstoffwechsels bei gestörtem stöchiometrischem Verhältnis von Calcium zu Phosphat. - Die TmP/GFR- Normalisierung ist Voraussetzung für die Wiederherstellung der Phosphat-Homöostase und der Phosphatausscheidung über die Niere beim Patienten. Durch die nicht mehr erforderliche zusätzliche Phosphat-Substitution unter Burosumab kommt es über eine deutlich verminderten Phosphatbelastung des Nierentubulusapparates zu einer Verminderung des Nephrokalzinoserisikos [6]Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M (1991): Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic 	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (**DGKED**)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rickets. The New England journal of medicine; 325(26):1843-8.)	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (**DGKED**)

PD Dr. Oliver Semler und PD Dr. Christof Land als Sprecher der „Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED“

Dr. Dirk Schnabel als Geschäftsführender Vorstand der DGKED

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. 8	<p>2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA stellt in seiner frühen Nutzenbewertung vom 02.Januar 2020 folgendes fest:</p> <p>„UX023-CL201.“</p> <p>„Diese offene, unkontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II mit Kindern zwischen 5 und 12 Jahren (N = 52 mit relevantem Dosierungsschema) bildet die Grundlage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“, welche 2018 von der EMA gewährt wurde. Es liegt mittlerweile der Studienbericht zu Woche 160 vor. Da mit Studie UX023-CL301 für diese Population in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Woche 64 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens.“</p> <p>„UX023-CL205.“</p> <p>„Diese unkontrollierte Studie der Phase II mit Kindern zwischen 1 und 4 Jahren (N = 13) bildet die Grundlage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“, welche 2018 von der EMA gewährt wurde. Es liegen der Studienbericht zu Woche 40 sowie statistische Outputs für Analysen bis</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p>

	<p>Woche 64 vor. Da mit Studie UX023-CL301 für diese Population in allen Endpunkt-kategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe bis Woche 64 verfügbar ist, ist diese Studie nicht relevant zur Ableitung des Zusatznutzens“</p> <p>Erläuterung:</p> <p>Die Prävalenz der XLH wird in der Literatur mit 1:60 000 bis 1:20 000 angegeben [7, 8]. Aufgrund der Seltenheit konnte in den klinischen Studien nur eine geringe Anzahl von Patienten untersucht werden. Diese Patienten wurden in den Verlängerungsphasen der Studien mit Burosumab weiter behandelt und engmaschig untersucht. Da es das vorrangige Ziel ist die Sicherheitskriterien auch in der langfristigen Anwendung zu überprüfen sollten alle verfügbaren Daten zum Langzeiteinsatz des Medikamentes in die Bewertung einfließen. Besonders im Kindesalter ist es nicht vertretbar eine größere Patientenpopulation einem potenziellen Risiko auszusetzen, um die Sicherheit zu untersuchen. Die vorliegenden Langzeitdaten der Studien „UX023-CL201“ sollten also in die Sicherheitsbewertung mit eingeschlossen werden.</p>	
Seite 16	<p><i>Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 301</i></p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rachitis-Symptomatik (RSS und RGI-C): „Diese radiologischen Kriterien werden nicht als patientenrelevant angesehen“ <p>Erläuterung:</p> <p>XLH ist eine Erkrankung, die die Mineralisation des Knochens im erheblichen Maße beeinflusst. Eine gestörte Mineralisation reduziert die mechanische Belastbarkeit des Knochens und erhöht besonders an den Gelenken die Gefahr einer unvollkommenen Gelenkbildung. Eine solche unzureichende Gelenkentwicklung</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 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von</p>

ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer Arthrose und Gelenkzerstörung im Erwachsenenalter. Die Auswirkungen der unzureichenden Knochenmineralisierung erzeugen erst viele Jahre/Jahrzehnte nach Abschluss der Gelenkentwicklung Symptome, die dann nicht mehr ursächlich zu therapieren sind. Radiologische Veränderungen, wie sie mit den beiden genannten Scores, die zur Beurteilung von Mineralisierungsstörungen am Knochen validiert sind, quantifiziert werden können, zeigen die unzureichende Knochenmineralisation schon in einem Frühstadium an. Die radiologischen Befunde geben also direkte Informationen über die Gesundheit des Skelettsystems und haben somit eine direkte Relevanz für die Patienten. [9, 10]

Anmerkung:

- Serumphosphat
„Serumphosphat wird nicht als patientenrelevant angesehen“

Erläuterung:

Der Verlust von Phosphat über die Niere und damit die reduzierten Phosphatspiegel im Serum sind bei XLH die Ursache für die Störung der Skelettentwicklung. Serumphosphatspiegel im Normbereich sind die Voraussetzung damit der Knochen ausreichend aufgebaut werden kann und sowohl das Körperlängenwachstum, die Beinachsen und die Gelenkstrukturen sich normal entwickeln können.

Zusätzlich sind konstante Serum-Phosphatspiegel für die Patienten wichtig um Schwankungen im Calcium-Phosphat-Produkt zu vermeiden. Solche Schwankungen führen zu vermehrten Ablagerungen von Mineralien in den Blutgefäßen sowie den ableitenden Harnwegen und können so das Auftreten einer Nephrocalcinose begünstigen. Dies ist bei den Patienten, die mit der konservativen Therapie behandelt wurden, gut belegt da es bei diesen durch die mehrfache orale Einnahme von Phosphat zu extremen Schwankungen des Serum-Calciums kommt [6, 11-12].

Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, 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.

In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie 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.

Serumphosphat

Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.

Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den

	<p>Da für den Muskelstoffwechsel ein normales Serum-Phosphat erforderlich ist, haben XLH-Patienten eine deutlich verminderte körperliche Belastbarkeit.</p>	<p>Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
S.20	<p>Anmerkung: Motorische Endpunkte: Erläuterung: Wie oben dargelegt sollten bei der Beurteilung von Burosumab aufgrund der Seltenheit alle verfügbaren Daten in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist deshalb erforderlich auch die motorischen Daten aus den Langzeitverläufen der Studie „UX023-CL201“ mit zu berücksichtigen. Im funktionellen Bewertungsinstrument „BOT-2“ zeigte sich in der Studie UX023-CL201 eine deutliche Verbesserung der Subskalen „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ sowie „Kraft“. Beide Skalen lagen unterhalb des Mittelwertes für eine gesunde Vergleichspopulation. 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 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</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p><i>Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).</p> <p>Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL301 mittels des 6MWT bei Kindern erhoben, die zu Baseline mindestens 5 Jahre alt waren. 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.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 konnte in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt werden (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>Im prozentualen Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz zeigte sich zu Woche 64 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

	<p>konnten signifikante mittlere Änderung von 5,3 zu Woche 40 und 4,4 zu Woche 64 nachgewiesen werden.[13]</p> <p>Die beobachteten Verbesserungen der „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ sowie der „Stärke“ gemessen anhand des BOT-2 unterstützen die klinische Relevanz der beobachteten Verbesserungen.</p>	<p>Behandlungsgruppen.</p>
<p>S. 29</p>	<p>Anmerkung: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Erläuterung:</p> <p>Wie oben dargelegt sollten bei der Beurteilung von Burosumab aufgrund der Seltenheit alle verfügbaren Daten in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist deshalb erforderlich auch die Daten aus den Langzeitverläufen der Studie „UX023-CL201“ mit in die Gesamtbeurteilung der Unerwünschten Ereignisse einzubeziehen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt werden.</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen; zuungunsten von Burosumab) waren in der Studie UX023-CL301: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe</p>

		<p>bedingte Komplikationen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Untersuchungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p>
54	<p>Anmerkung: Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität</p> <p>„Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Burosumab gegenüber der Kontrollgruppe in der Veränderung im z-score der Körperhöhe/Liege­länge und in der absoluten Laufstrecke des 6MWT. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist unklar“</p> <p>Erläuterung:</p> <p>Ein Zugewinn an Körperhöhe/Liege­länge wird bei vielen anderen Behandlungen von Kindern mit einem Kleinwuchs als eine patientenrelevante Veränderung oder gar als Indikation für eine Behandlung angesehen. Viele Indikationen zur Behandlung von Kindern mit Wachstumshormon beruhen auf der Patientenrelevanz der Körpergröße. Es ist nicht verständlich, warum die Patientenrelevanz der Körperlänge bei Patienten mit XLH hier angezweifelt wird.</p>	<p><i>Anthropometrische Parameter: Körpergröße</i></p> <p>Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbeding­ten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Im Rahmen der Studie UX023-CL301 wurde die Körpergröße der Patienten über die Veränderung der Stehhöhe/Liege­länge als z-Score und als Perzentile (Stehhöhe/Liege­länge, Sitzhöhe) zu Woche 64 erhoben. In der Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 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.</p> <p>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 pharmazeutischen Unternehmer nicht</p>

		<p>vorgelegt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im z-Score der Stehhöhe/Liege länge wurde in der Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

- [1] AWMF, S1-LL174/008 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie, 2016)
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab. Tragende Gründe zum Beschluss [Zugriff: 22.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5295/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_TrG.pdf.
- [3] Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Hogler W, Linglart A, et al. (2018): Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *The New England journal of medicine*; 378(21):1987-98.
- [4] Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. (2019): Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*; 393(10189):2416-27.
- [5] Kyowa Kirin Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- [6] Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M (1991): Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *The New England journal of medicine*; 325(26):1843-8.)
- [7] Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R (2016): Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *European journal of endocrinology*; 174(2):125-36.
- [8] Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK (2009): Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *European journal of endocrinology*; 160(3):491-7.
- [9] Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. (2019): Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone*; 122:76-81.
- [10] Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH (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. *J Bone Miner Res.*;33(5):868-874.
- [11] Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: Its relationship to treatment, kidney function, and growth. *Clin. Invest. Med.* 1994; 17:123–30.
- [12] Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, et al. (1996): Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clinical nephrology*; 45(1):33-41.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab. Zusammenfassende Dokumentation [Zugriff: 22.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5583/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_ZD.pdf

5.3 Stellungnahme: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zahnanomalien bei XLH</u></p> <p>Die dentalen Befunde einer XLH sind vielfältig, wobei die exakte Pathogenese bislang unklar ist [1]. Der häufigste anzutreffende orale Befund sind rekurrende Abszesse und/oder Fisteln bei kariesfreien Zähnen der primären und permanenten Dentition. Weitere Symptome sind verzögerte Dentition und radiologisch sichtbare, stark vergrößerte Pulpakaven [1]. Histologisch ist eine Hypoplasie und verminderte Mineralisation des Dentins anzufinden, welche sowohl die Milchzähne wie auch die bleibende Dentition betrifft [2-4]. Dentin-Mineralisationsdefekte erscheinen als charakteristische große interglobuläre Räume, die durch die fehlende Verschmelzung der Calcospherite im zirkum-pulpalen Bereich während des Mineralisierungsprozesses entstehen mit charakteristischen großen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spalten oder Lakunen innerhalb des Dentins [5]. Dabei ist die Odontoblastenfunktion nicht eingeschränkt, sondern die Hypophosphatämie ist ursächlich für das dysplastische und spärlich mineralisierte zirkumpulpare Dentin mit großen Arealen von Interglobulardentin [6]. Schmelzhypoplasien treten bei der XLH signifikant häufiger bei Inzisiven, Eckzähnen und ersten permanenten Molaren als bei den Prämolaren und weiteren Molaren auf, insgesamt scheint dies jedoch kein vorherrschendes Symptom zu sein [7]. In der Folge werden bei Betroffenen mit XLH odontogene Abszesse an kariesfreien Zähnen beobachtet [8,9]. Generell werden bei XLH vermehrt endodontische Therapien, bedingt durch apikale Parodontitiden, erforderlich [10]. So können durch die Attrition und Abrasion des Zahnschmelzes Bakterien in das strukturell veränderte Dentin eindringen und, befördert durch die bei XLH vergrößerten Pulpenkaven und ausgedehnten Pulpenhörner [11], in die Pulpa</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eindringen und Pulpanekrosen verursachen [12].</p> <p><u>Zusammenhang zwischen mundgesundheitsbezogener Lebensqualität und XLH im Kontext der deutschen Versorgungsrealität</u></p> <p>In unserer Studie zu oralen Symptomen und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität bei XLH [13] berichteten 77.50 % der Teilnehmer von oralen Symptomen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung XLH. So wurden dentogene Abszesse und Fisteln von 21 der 43 Teilnehmer beschrieben, Mineralisationsstörungen der Zahnhartsubstanz berichteten 26 der Teilnehmer. Die beschriebenen Symptome passen somit zu den oben beschriebenen oralen Symptomen bei XLH. Unklar war bislang der Zusammenhang der oralen Symptome der XLH und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hier konnte in der untersuchten Population ein</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchschnittlicher OHIP-14 G Score von 10.30 Punkten ermittelt werden. Beim OHIP-14 G Score erhalten die Teilnehmer einen Fragebogen mit 14 Fragen und verschiedenen Antwortmöglichkeiten. Für jede Antwort werden Punkte vergeben. Im Gesamtergebnis können Werte zwischen 0 Punkten (dies entspräche der bestmöglichen mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität) und 56 Punkten (schlechteste mundgesundheitsbezogene Lebensqualität) erzielt werden [14]. Die im Rahmen dieser Studie ermittelten Werte wurden mit den bekannten Werten aus der deutschen Normbevölkerung verglichen, hier lag der durchschnittliche Score bei 4.09 Punkten [15]. Somit scheinen Betroffene mit XLH von einer schlechteren mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffen zu sein, als die Normbevölkerung. Von den 43 Teilnehmern berichteten insgesamt 21 (48.83%) von dentogenen Abszessen oder Fisteln. Dieser hohe Anteil von 48.83% sollte mit Daten aus der Normbevölkerung verglichen</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Leider liegen hierzu keine exakten Vergleichsdaten vor. Allerdings wurde in einer Hamburger zahnärztlichen Notfallambulanz zwischen 2000 und 2007 die Anzahl an dentogenen Abszessen und Infiltraten ermittelt [16]. Hier lag der Anteil an dentogenen Abszessen in einer zahnärztlichen Notfallambulanz bei 9.2%. Das Kollektiv in einer Notfallambulanz ist natürlich selektiert, dennoch liegen die 9.2% weit von den Werten von Betroffenen mit XLH entfernt. Somit kann man umgekehrt schließen, dass sich die Belastung von XLH-Patienten aufgrund der sehr hohen Prävalenz von Abszessereignissen größer als die einer Population einer zahnärztlichen Notfallambulanz darstellt.</p> <p><u>Mögliches Potential von Burosumab für die Mundgesundheit</u></p> <p>Wie oben beschrieben ist die durch die Grunderkrankung XLH verursachte Hypophosphatämie für das dysplastische und spärlich</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mineralisierte zirkumpulpale Dentin ursächlich. Die daraus resultierenden Folgen (Pulpanekrosen, dentogenen Abszesse, Zahnverlust) und der Zusammenhang mit der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden aufgezeigt.</p> <p>Durch eine kausale Therapie mit Burosumab könnte dies möglicherweise behoben werden. Voraussetzung wäre ein frühzeitiger Einsatz des Medikaments, möglichst ab dem ersten Lebensjahr, da zu diesem Zeitpunkt die Mineralisation der bleibenden Zahnhartsubstanz noch nicht stattgefunden hat. In der Folge könnte möglicherweise durch eine weitgehend physiologische Mineralisierung der Zahnhartsubstanz die oben beschriebenen Pathologien verhindert oder zumindest vermindert werden. Dies kann jedoch nur auf Grundlage von klinischen Langzeitstudien über Jahrzehnte sicher bewertet werden. Folgt man der Logik der zugrundeliegenden Pathologie müsste sich hier jedoch eindeutig ein Nutzen zeigen.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme zu der bislang vorliegenden Studie CL301</u></p> <p>Vorab soll erwähnt werden, dass Burosumab wahrscheinlich nur dann einen positiven Effekt auf die Zahnentwicklung zeigen kann, wenn es zum richtigen Zeitpunkt, also vor der Mineralisation der bleibenden Zähne, verabreicht wird. Somit kann sich allein durch das Studiendesign noch CL 301 kein Effekt nachweisen lassen. Hinsichtlich der Ergebnisse bei dentalen-Ereignissen in den beiden Gruppen in der CL 301 Studie werden dentogene Abszesse in beiden Gruppen beschrieben. In der Gruppe Burosumab->Burosumab treten zwar mehr dentogene Abszess auf, allerdings waren in dieser Gruppe auch 10 Teilnehmer von einer Karies betroffen, welche wiederum einen Abszess bedingen kann. In der Gruppe Active Control->Burosumab wiederum war kein Teilnehmer von einer Karies betroffen. Letztlich bleibt</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvida[®] mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>festzuhalten, dass auf Grundlage der Studie, bedingt durch das Studiendesign, keine Rückschlüsse auf den Effekt von Burosumab auf die Zähne gezogen werden können.</p>	<p>Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. dent. Marcel Hanisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis:

1. Sabandal MM, Robotta P, Bürklein S, Schäfer E. Review of the dental implications of X-linked hypophosphataemic rickets (XLHR). Clin Oral Investig. 2015.
2. Witkop CJ Jr. Hereditary defects of dentin. Dent Clin North Am 1975;19:25-45.
3. Abe K, Ooshima T, Tong SML, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1988;65:191-8.
4. Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. Clin Nephrol 1996;45:33-41.
5. Coyac BR, Falgayrac G, Penel G, Schmitt A, Schinke T, Linglart A, McKee MD, Chaussain C, Bardet C. Impaired mineral quality in dentin in X-linked hypophosphatemia. Connect Tissue Res. 2018; doi: 10.1080/03008207.2017.1417989.
6. Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedian M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. Oral Dis 2007;13:482–489.

7. Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Haubek D. Craniofacial and dental characteristics of patients with vitamin-D-dependent rickets type 1A compared to controls and patients with X-linked hypophosphatemia. *Clin Oral Investig*. 2018; doi: 10.1007/s00784-017-2149-4
8. Gallo LG, Merle SG. Spontaneous dental abscess in vitamin-D-resistant rickets: report of case. *J Dent Child* 1979;46:327-29.
9. Yamamoto T. Diagnosis of X-linked hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *Acta Paediatr Japan* 1997;39:499-502.
10. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, Vestergaard P, Ralston SH, Albagha OM, Poulsen S, Haubek D, Gjørup H, Hintze H, Andersen MG, Heickendorff L, Hjelmberg J, Gram J. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. 2010; doi: 10.1007/s00223-010-9373-0.
11. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent*. 2006;7:61–6.
12. Hillmann G, Geurtsen W. Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets: review and report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82: 218–224.
13. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S (2019): Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med*; 15(1):8.
14. John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Micheelis W. German short forms of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; 34: 277-88.
15. John MT, Micheelis W, Biffar R Normwerte Mundgesundheitsbezogener Lebensqualität für Kurzversionen des OHIP. *Schweiz Monatsschr. Zahnmed* 2004; 114: 784-791.

16. Cachovan G, Phark JH, Schön G, Pohlenz P, Platzner U. Odontogenic infections: an 8-year epidemiologic analysis in a dental emergency outpatient care unit. *Acta Odontol Scand.* 2013 May-Jul;71(3-4):518-24.

5.4 Stellungnahme: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN e.V.)

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN e.V.) Prof. Dr. med. Dieter Haffner als Sprecher des „Arbeitskreises hypophosphatemische Rachitis“ der GPN

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (**GPN**)

Prof. Dr. med. Dieter Haffner als Sprecher des „Arbeitskreises hypophosphatemische Rachitis“

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unser Arbeitskreis schließt sich der Ihnen parallel vorliegenden ausführlichen Stellungnahme der DGKED zu allgemeinen Aspekten im vollem Umfang an.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (**GPN**)

Prof. Dr. med. Dieter Haffner als Sprecher des „Arbeitskreises hypophosphatemische Rachitis“

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. 8	<p>2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Anmerkung: In der frühen Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Januar 2020 wird keine Aussage zu spezifisch-nephrologischen Aspekten der XLH getroffen</p> <p>Erläuterung: Unbehandelte Patienten mit XLH weisen keine Nephrokalzinose auf. So ist bei Ihnen aufgrund des Mangels an aktivem Vitamin D, der durch die supprimierende Wirkung des bei dieser Erkrankung stark erhöhten <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> (FGF23) bedingt ist, eine sogar eher niedrige Calciumausscheidung im Urin anzutreffen. Letzteres ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Nephrokalzinose.¹</p> <p>Eine konventionelle Behandlung mit Phosphat-Supplementierung und aktivem Vitamin D führt bei ca. 30-70% der XLH Patienten zu einer Nierenschädigung im Sinne einer Nephrokalzinose.¹</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvisa[®] mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den</p>

<p>Die Nephrokalzinose bei XLH ist in der Regel nicht reversibel und kann im Falle einer Befundprogredienz zu einer Niereninsuffizienz führen. Mehrere Arbeiten sprechen für einen positiven Zusammenhang zwischen der täglichen oralen Phosphat- und Vitamin D Dosis als auch dem Vorliegen einer Hypercalciurie und der Entwicklung einer Nephrokalzinose bei XLH-Patienten. Es steht leider keine effektive Therapie zur Behandlung einer Nephrokalzinose zur Verfügung. Es wird daher angestrebt die Phosphat- und Vitamin D Dosierung insbesondere beim Vorliegen einer Nephrokalzinose möglichst gering zu halten und beim Vorliegen einer Hypercalciurie insbesondere die Dosis von aktivem Vitamin D zu reduzieren. Dies ist ein schwieriger Balanceakt. ^{1.}</p> <p>Die Therapie mit Burosumab führt zu einer Normalisierung des Serumphosphats und damit zu einem vermehrten Einbau von Phosphat zusammen mit Calcium in den Knochen im Sinne einer verbesserten Mineralisierung des bei dieser Erkrankung vermehrt vorliegenden Osteoids. ^{3.-5.}</p> <p>Das Osteoid wird von den Knochenzellen gebildet und kann bei der XLH u.a. aufgrund des Phosphatmangels nicht ausreichend mineralisiert werden was zu einer Rachitis (weicher Knorpel) und Osteomalacie (weicher Knochen) und den Komplikationen wie Knochenverbiegungen, Pseudofrakturen und Knochenschmerzen führt. ^{2.}</p> <p>Entsprechend nahm in den vorliegenden Studien bei päd. XLH-Patienten unter der Burosumabtherapie durch den vermehrten Calciumeinbau in den Knochen die Calciumausscheidung eher ab. ^{3.-5.}</p> <p>Damit sind alle Risikofaktoren für die Entwicklung bzw. Progression einer Nephrokalzinose bei XLH wie (hohe) Phosphat- und Vitamin D-Gabe, bzw. Hypercalciurie gebannt. Wie zu erwarten war die Nephrokalzinose nach Umstellung auf Burosumab in den 3 pädiatrischen Studien zumeist nicht reversibel. Die Ausprägung der</p>	<p>Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
---	---

	<p>Nephrokalzinose zeigte keine signifikanten Veränderungen.^{3-5.}</p> <p>Es ist daher anzunehmen, dass durch eine frühzeitige Umstellung auf Burosumab bei Risikopatienten (z.B. solche mit hoher Phosphat- und/oder Vitamin D-Dosis bzw. sonographischen Zeichen einer Nephrokalzinose) zukünftig bei den meisten XLH-Patienten eine progrediente Nierenschädigung langfristig verhindert werden kann. Dieser Gedanke wurde auch in der europäischen Therapieempfehlung zur Behandlung der XLH aufgenommen indem wir die präferentielle Gabe von Burosumab bei Patienten mit Komplikationen wie einer Nephrokalzinose empfehlen.^{1.}</p> <p>Zu guter Letzt ist davon auszugehen, dass primär mit Burosumab behandelte XLH-Patienten keinem Risiko für die Entwicklung einer Nephrokalzinose ausgesetzt sein werden. Dies wäre eine wichtige Verbesserung der Therapieverträglichkeit bei dieser Erkrankung im Vergleich zur konventionellen Therapie.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia
C. Haffner D, et al. Nat Rev Nephrol 2019

2. Rickets Carpenter TO, et al. Nat Rev Dis Primers 2017

3. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia
D. Carpenter TO, et al. N Engl J Med 2018

4. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial
E. Whyte MP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019.

5. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial
F. Imel EA, et al. Lancet 2019

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Burosumab (Crysvita®) von Kyowa Kirin GmbH GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Burosumab ist zugelassen zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Das Medikament wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen ("conditional approval").</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein. Zugleich befristete der G-BA den Beschluss bis zum 01. Oktober 2019, um die finalen Ergebnisse aus einer noch laufenden randomisierten Studie zu bewerten.</p> <p>In seiner aktuellen Nutzenbewertung auf Basis dieser Studie sieht der G-BA positive Effekte beim Endpunkt "Veränderung der Stehhöhe/Liegelänge" sowie beim 6-Minuten-Gehtest. Der Hersteller beansprucht in seinem Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvita® mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte mit positiven Effekten nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich um die Endpunkte</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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rachitissymptomatik und Serumphosphat, die nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht bewertungsrelevant seien. Der Ausschluss der Endpunkte ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die Infragestellung der Relevanz von Knochenerweichungen erscheint vor dem Hintergrund des allgemein bekannten Verlaufs der Erkrankung mit Skelettdeformitäten der unteren Extremitäten und Handgelenken, Ganganomalien und dem Verlust des Wachstumspotentials als nicht sachgerecht. Die Relevanz des Endpunktes Serumphosphat als klinisch bedeutsamer Parameter wurde zugleich vom G-BA selbst in der ersten Nutzenbewertung anerkannt. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind somit nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.</p> <p><i>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, 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>In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie 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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>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>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Burosumab (Crysvita[®]) bietet derzeit die einzige kausale Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.</p> <p>Im Rahmen der Erstbewertung kam der G-BA u. a. unter Berücksichtigung nachgereichter 40-Wochen-Daten der randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie UX023-CL301 zu dem Ergebnis, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Wirkstoff besteht. Die Studie UX023-CL301 lief zu diesem Zeitpunkt noch, so dass der G-BA eine Befristung aussprach, um die abgeschlossene Studie in einem Neubewertungsverfahren zu betrachten.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse zur Wirkung von Burosumab bei pädiatrischen XLH-Patienten im Alter von 1-12 Jahren aus den pivotalen Studien des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Burosumab.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Crysvita[®] mit dem Wirkstoff Burosumab nach Fristablauf. Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.“</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. Aus der Studie UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Rachitissymptomatik erhoben mittels RGI-C und RSS wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.</p> <p>Für die Endpunkte prozentualer Anteil der erwarteten 6MWT-Distanz, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue erhoben mittels PROMIS und Schmerzintensität erhoben mittels FPS-R zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat anerkennen</u></p> <p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass zur Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik mittels RGI-C (<i>Radiographic Global Impression of Change</i>) und RSS (<i>Rickets Severity Scale</i>) sowie des Endpunkts Serumphosphat</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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine neuen Nachweise durch den pU vorgelegt worden seien. Die Einschätzung aus dem Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2018 (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349) bleibe bestehen. Die Endpunkte werden als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet und in der Konsequenz nicht dargestellt.</p> <p>Sowohl der Serumphosphat-Spiegel als auch die Rachitissymptomatik sind valide Parameter, die Aussagen über das Fortschreiten der Erkrankung und damit den Gesundheitszustand des Patienten liefern.</p> <p>Das Ziel der Therapie der XLH, die zu einer chronischen Hypophosphatämie führt, ist u. a. ein möglichst normaler Serumphosphat-Blutspiegel. Eine Verminderung des Serumphosphats wirkt sich im Ergebnis, aufgrund der biologischen Zusammenhänge, positiv auf den Gesundheitszustand eines Patienten aus, während hohe Serumphosphat-Spiegel für den Patienten mit gesundheitlichen Komplikationen einhergehen.</p> <p>Die XLH führt zudem zu Knochendeformationen. Veränderungen, die sich bzgl. der Rachitissymptomatik in der RGI-C und der RSS zeigen, können verdeutlichen, dass Patienten auf die Therapie ansprechen. Gehen Knochendeformationen als Folge der Therapie zurück, so verbessert sich für den betroffenen Patienten die Beweglichkeit. Gelenkschmerzen und andere Beeinträchtigungen nehmen ab.</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird teilweise kritisch</p>	<p>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 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.</p> <p><i>Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben, 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>In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie 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>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien. Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu sehr seltenen Erkrankungen generell. Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.</p> <p>Aufgrund der dargestellten Zusammenhänge bei einer seltenen Erkrankung sollten die Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden. Die biologischen Zusammenhänge im Hinblick auf eine für den Patienten erfahrbare Veränderung seines Gesundheitszustands sind hinreichend klar.</p>	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 zugunsten von Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie.</p> <p>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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
-----------------	--	---

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 10. Februar 2020
von 14.50 Uhr bis 15.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e V. (BPI)**:

Herr Burghardt
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Schnabel

Angemeldete Teilnehmer für die 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

Angemeldeter Teilnehmer für das Universitätsklinikum Münster:

Herr Dr. Hanisch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz! Meine sehr geehrten Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Anhörung nach § 35a, Neubewertung nach Fristablauf Burosumab, Orphan-Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Kyowa Kirin GmbH, die Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie und die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Dr. Hanisch und der vfa und der BPI.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind da: Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Frau Dr. Schulz und Herr Sibeijn. Dann ist da Herr Dr. Hanisch als Einzelsachverständiger, dann Herr Dr. Schnabel für die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, ja, Herr Burghardt und Herr Dr. Wilken für den BPI und die Herren Rasch und Werner für den vfa. – Damit sind alle anwesend. Ich habe schon gesagt, wir führen ein Wortprotokoll, deshalb bitte das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen und jeweils Namen, entsendende Institution, Unternehmen etc. pp. nennen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zu der Dossierbewertung und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Dann machen wir eine Frage-Antwort-Runde. – Wer möchte das tun? – Herr Sibeijn.

Herr Sibeijn (Kyowa Kirin): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns heute auf einen konstruktiven Dialog und die Möglichkeit, Anmerkungen und Fragen klären zu können. Ich möchte nun direkt an Herrn Dr. Döß übergeben, der die Gelegenheit für eine Darstellung der wichtigen Punkte zu unserem hochinnovativen Produkt Crysvida und dem aktuellen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wahrnehmen wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Döß.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über Burosumab in der Indikation X-chromosomale Hypophosphatämie bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zu sprechen und die Ergebnisse, insbesondere unserer Studie CL301 ausführlich zu diskutieren.

Lassen Sie mich kurz einige Meilensteine in der bisherigen Studie und Zulassungshistorie Revue passieren, die den Wert von Burosumab als erste zugelassene Therapieoption in der XLH noch einmal eindrücklich hervorheben. Wir hatten zum Ersten die Orphan-Drug-Designation der Europäischen Arzneimittelagentur im November 2014 erhalten. Das PEI genehmigte im Juli 2017 aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung der XLH ein Arzneimittel-Härtefallprogramm. Wir hatten drittens die sehr schnelle und dadurch auch bedingte Zulassung erteilt bekommen auf der Grundlage der zwei explorativen Phase-II-Studien, CL201 und CL205 sowie der historischen Kontrollstudie CL002 am 19. November 2017, und als letzter Meilenstein in diesem ganzen Zulassungsverfahren wurde Burosumab

im Dezember 2017 ebenfalls als sogenannte Outstanding Innovation bei der Europäischen Arzneimittelagentur gewürdigt.

Wir erörtern heute noch einmal gemeinsam mit Ihnen die beeindruckenden Ergebnisse unserer Phase-III-Studie CL301, eine randomisierte, kontrollierte und vergleichende Studie über 64 Wochen im Vergleich zur bisherigen Substitutionstherapie. Wir sehen heute in der Gesamtschau über alle Studien bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren eine Erfahrung über mittlerweile 240 Patientenjahre mit Burosumab, was die Sicherheit und die Wirksamkeit dieses außergewöhnlichen Produktes angeht. Darüber hinaus wollen wir die in unserer Stellungnahme vom 23. Januar genannten Fragen noch einmal gemeinsam mit Ihnen beantworten.

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 gekennzeichnet ist. Patienten im Kindesalter mit XLH haben eine extrem verschlechterte Lebensqualität. Diese ist insbesondere gekennzeichnet durch erstens chronische Schmerzen, zweitens stark eingeschränkte Mobilität und dadurch ebenfalls eingeschränkte Teilhabe am normalen Leben sowie erhebliche funktionale Einschränkungen und viertens – auch zu erwähnen – eine schlechte Therapieadhärenz der verwendeten Substitutionstherapie. Dies alles wiederum geht einher mit fortschreitender Rachitis, weiterer Manifestation der XLH und erheblichen Nebenwirkungen der bisherigen Substitutionstherapie. Wir sehen in Studien teilweise, dass bis zu 40 Prozent der pädiatrischen Patienten, die so therapiert werden, unter nierenbedingten Erkrankungszuständen leiden. Dies zeigt bereits sehr klar, dass die substituierende Therapieoption nicht die zugrunde liegende Pathogenese adressiert. Außerdem zeigt es hier sehr deutlich, dass die bisher verwendete Ersatztherapie wenig bis gar keine Wirkung auf den Krankheitsverlauf hat. Eine Evidenz, die Wirkung und Sicherheit der bisherigen Substitutionstherapie darstellt, ist bisher eigentlich noch nie nachgewiesen worden.

Unsere Studien zeigen durch den einzigartigen Wirkmechanismus von Burosumab einen normalisierten Phosphatlevel, eine substanzielle Reduktion der Rachitissymptome bis hin zur Ausheilung und verhindert damit ein weiteres Voranschreiten der XLH. Einhergehend ist dies alles mit einer sehr deutlich signifikant verbesserten Mobilität und signifikant verbessertem Wachstum der betroffenen pädiatrischen Patienten. Burosumab zeigt dabei ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil ohne wirklich signifikante Nebenwirkungen. Da die XLH eine seltene Erkrankung ist, hat Crysvida das Potenzial, die Lebensqualität der Betroffenen, insbesondere auch im Erwachsenenalter, nachhaltig zu verbessern, indem der pathologische Phosphatverlust verhindert und somit die XLH-Symptomatik signifikant verbessert wird.

Mit den 64-Wochen-Daten der Phase-III-Studie CL301 konnten wir insbesondere auch konsistente Ergebnisse zu den im ersten Verfahren bewerteten Studien zeigen und die bereits eingereichten 40-Wochen-Daten sehr gut bestätigen. Wir plädieren hier erneut dafür, alle in der Studie 301 dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da allesamt klinisch relevant sind. Dies trifft insbesondere die Scores des Schweregrades der XLH-bedingten Rachitis, nämlich der RSS und RGI-C-Scores sowie die Bedeutung der XLH-spezifischen biochemischen Parameter und hier insbesondere zu nennen des Serumphosphatspiegels.

Die Anerkennung der Endpunkte der Mobilität, ausgedrückt durch den 6-Minute-Walking-Test, sowie die Stehhöhe, Liegelänge und den z-Score als Ausdruck des Abweichens vom Wachstumsdurchschnitt der Alterskohorte der Patienten begrüßen wir sehr. Die Verbesserung dieser patientenrelevanten Endpunkte beweist klar die Überlegenheit von Crysvida in der Therapie der XLH bei Kindern.

Wir freuen uns daher, heute mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte zu diskutieren. Gerne beantworten wir auch weitere Fragen im Hinblick auf die in unserer Stellungnahme adressierten Themen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Wer möchte? – Ja, bitte schön.

Frau Misevic-Kallenbach: Ich möchte zwei Fragen zum 6-Minute-Walk-Test stellen. Die eine Frage bezieht sich auf die Analysepopulation. Die konnten wir in der Nutzenbewertung nicht ganz nachvollziehen. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme geben Sie nun an, dass alle Kinder in die ITT-Analyse gingen, im Herstellermodul hingegen geben Sie an, dass Kinder mit Werten zu Baseline und zur Studiervisite zu Woche 64 berücksichtigt wurden. Danach wäre ein Kind nicht in der Analyse. Können Sie das bitte abschließend klarstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz, bitte.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Es ist so: Wir haben zwei Analysen für den 6-Minuten-Test dargestellt, einmal eine FAS-Population, sprich: alle Kinder über fünf Jahre zur Screening-Visite. Dabei waren zwei Patienten in der Analyse enthalten, die nicht volle sechs Minuten gegangen sind. Ein Kind ist zu Baseline nur 1 Minute 17 Sekunden mit 54 Metern gelaufen, und ein Kind zu Woche 40 hat nach 5 Minuten 27 Sekunden und 440 Metern abgebrochen. Das waren beides Kinder aus der Burosumab-Gruppe. Die zweite Analyse war ausgeschlossen von diesen beiden Patienten, die sozusagen dann alle Patienten umschließt oder umfasst, die sechs Minuten vollständig gelaufen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Misevic-Kallenbach: Deshalb meine zweite Frage zum 6-Minute-Walk-Test: Sie beschreiben ausführlich, dass Sie den Test modifiziert haben, und zwar mit den Ringen, um das Messrad auszugleichen. Das kann man insofern nachvollziehen, wie Sie das mit dem Messrad beschreiben, dass das bei den Kindern nicht gut passt. Gleichzeitig interessiert mich, warum Sie so viel Wert auf den Ausgleich des Messrads legen, wenn er gar nicht Teil der offiziellen Testdurchführung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Wieso meinen Sie, dass wir auf das Messrad so viel Wert legen? Wir hatten analog zu der normalen Durchführung den Gehstest durchgeführt mit Ausnahme des Messrads. Wir haben für die Motivation der Kinder Softringe verwendet, die an der Pylone aufgehoben und an der anderen weggeworfen werden konnten. Im Prinzip beruht dieselbe Messung auf demselben Prinzip, sprich: Man hat mit Abstand von 20 Metern zwei Pylone aufgestellt, und der Rest der Strecke wurde dann mit einem Metermaß gemessen.

Frau Misevic-Kallenbach: Die Nachfrage bezieht sich darauf, dass das Messrad erstmals zum Einsatz kommt beim 6-Minute-Walk-Test in der Publikation, die sich auf Referenzwerte bezieht. Das Messrad ist aber nicht Teil des ATS-Statements, was die offizielle Durchführung des 6-Minute-Walk-Tests regelt. Im offiziellen Manual sozusagen ist keine Methode vorgesehen, um die Motivation der Teilnehmenden zu steigern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Wir haben, wie gesagt, auch da wieder zwei Analysen dargestellt, einmal die in Metern, also die absoluten Werte, die sozusagen das Messrad nicht beinhalten, und einmal eine Prozentsatzanalyse, die relative Analyse, die sich, wie Sie schon sagen, auf eine Population bezieht, die ein Messrad verwendet hat. Aber wir haben leider keinen Vergleich gehabt, wo auch die Softring-Methode durchgeführt wurde. Da das aber in beiden Populationen, sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Burosumab-Gruppe, verwendet oder als Vergleich dargestellt wurde, gibt es sozusagen eine Verzerrung auf beiden Seiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Niemann.

Frau Teupen: Schönen Dank. – Wir hätten dazu eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert des Serumphosphatspiegels in der Therapie und Diagnostik dieser Erkrankung und die Frage der radiologischen Rachitisbewertung. Das wäre es erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Schnabel an und dann Herr Hanisch.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Eine altersentsprechende Knochenmineralisation ist nur dann möglich, wenn ein festes stöchiometrisches Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat im Organismus oder auch im Knochen vorliegt. Bisher war es so: Durch die Erkrankung habe ich einen massiven Phosphatverlust, und das Verhältnis von Kalzium und Phosphat war zugunsten des Kalziums, sodass der Knochen nicht gut mineralisiert war und es besonders in den körperabhängigen Partien zu den Deformierungen der unteren Extremitäten kam, sodass jetzt mit einer Normalisierung des Phosphats wieder das fehlende stöchiometrische Verhältnis von Kalzium und Phosphat hergestellt ist und der Knochen damit alle Möglichkeiten hat, wieder altersentsprechend zu mineralisieren. Wir sehen anhand von Röntgenbildern, dass der Knochen etwa nach neun oder zehn Monaten so mineralisiert ist, dass Sie ihn von einem gesunden Patienten nicht mehr unterscheiden können. Ein zentraler Punkt der Therapie ist wirklich die Normalisierung des Serumphosphats – anders als bei der üblichen konventionellen Therapie, bei der der Serumphosphatspiegel keine Rolle spielte, weil wir den überhaupt nicht normalisieren konnten; es sei denn, man gab so viel Vitamin D, dass man die Niere quasi Kalzium-überlagerte und verkalkte. Für diese neuere Therapie ist das Zentrale sozusagen eine Normalisierung des Serumphosphats.

Zweitens zu dem Rachitisscore: Es war, glaube ich, in der ersten Anhörung schon einmal aufgeführt, dass dieser Score einer ist, der an eine Vitamin-D-Mangelrachitis angelehnt ist, und eine Übertragung erfolgte jetzt auf die hypophosphatämische Rachitis. Er hat insbesondere eine Aussagekraft, wenn man den erweiterten Score nimmt, wenn man nicht nur schaut, wie die Mineralisation an der Wachstumsfuge des Knies und der Hand, sondern

auch, wie die Beinachsendiformität ist. Da sieht man erfreulicherweise, dass sich unter der Therapie nicht nur die Mineralisation deutlich verbessert oder sogar normalisiert, sondern es sogar über einen Zeitraum von einem, zwei Jahren zunehmend zu einer Begradigung der ursprünglichen erheblichen Beinachsenfehlstellung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hanisch, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Hanisch (UK Münster): Ich kann nur für die Zähne sprechen. Wir haben bei Phosphatdiabetes das Problem, dass wir mit einer gestörten Mineralisation des Dentins des Zahnbeins zu kämpfen haben. Das führt dazu, dass bei den Betroffenen – – Der Schmelz ist in der Struktur normal, bekommt aber über die Zeit kleine Mikrorisse. Dadurch dringen Bakterien in das Dentin ein und führen bei den Betroffenen zu Pulpanekrosen, zum Absterben des Zahnnervs und in der Folge zu Zahnabszessen, ohne dass der Betroffene eine Karies oder ein Trauma hatte. Das ist das, womit wir als Zahnmediziner im Alltag zu kämpfen haben, dass wir als Zahnmediziner immer davon ausgehen, wir haben die Karies und anschließend die Pulpanekrose. Das trifft bei den Phosphatdiabetikern nicht zu.

Aufgrund der aktuellen Studien kann ich nicht sagen, ob Burosumab einen Nutzen für die Zähne bringt. Aber was wir wissen, ist, dass ein reduzierter Phosphat Spiegel letztendlich die Ursache ist, dass es zu dieser Veränderung in der Dentinstruktur kommt. Wenn das Medikament frühzeitig gegeben wird – und ich spreche hier ab dem ersten Lebensjahr –, dann ist von der Logik her davon auszugehen, dass wir eine normale Entwicklung des Dentins und des Zahnbeins damit haben und wir diese Probleme, die ich gerade beschrieben habe, in der Zukunft nicht mehr bekommen. Aber aufgrund der aktuellen Datenlage kann ich nicht sagen, ob dieser Effekt wirklich eintritt. Das können wir erst nach vielen Jahren beurteilen. Von der Logik her müsste es aber so sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, haben Sie noch eine Nachfrage? – Dann habe ich Herrn Niemann und Frau Bickel. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Nur noch eine kurze Nachfrage: Sind deshalb die verbesserte Körperlänge und Stehhöhe dann für die Kinder auch so bedeutend?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Sicherlich beeinflusst der Grad der Beinachsendiformität die Größe der Patienten. Ob aber Burosumab den bisher bei den Patienten vorhandenen Kleinwuchs – das heißt als erwachsene Frau eine Körperhöhe unter 153 cm und ein erwachsener Mann unterhalb von 166 cm – – Ob sich die Endgröße unter Burosumab verbessern lässt, muss man sehen. Im Moment zeigen die Daten, die nach zuletzt 160 Wochen vorliegen, dass es gegenüber der konventionell behandelten Gruppe zumindest eine anhaltende Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit gibt. Aber ich wäre im Moment noch sehr zurückhaltend, zu sagen, dass wir alle Patienten unter Burosumab in den Normalbereich der Endgrößen bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, einmal zu der 6-Minuten-Gehstrecke. Da war vorab eine Altersadressierung geplant, entsprechende

Ergebnisse liegen uns aber jetzt nicht vor. Warum nicht? Zum anderen zeigen sich bei den Baseline-Werten zum z-Score bei der Körpergröße und insbesondere beim 6-MWT Imbalancen zwischen dem Burosumab-Arm und dem Kontrollarm, die man eigentlich bei Randomisierung so nicht erwarten würde. Wie erklären sich die Unterschiede und wie bewerten Sie diese?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz, bitte.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Die Analyse des 6-Minuten-Gehtests ist durch das GEE-Modell analysiert worden. Hier geht der Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate ein. Das heißt, hier sind die Unterschiede ausgeglichen. Warum das der Fall sein kann: Die Burosumab-Gruppe war ungefähr ein halbes Jahr jünger als die Kontrollgruppe, das heißt, auch daher könnte der Unterschied kommen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Die unterschiedlichen Baseline-Werte beim 6-Minuten-Gehtest und auch beim z-Score der Körpergröße kann man, glaube ich, schon erklären, dass die in den beiden Gruppen unterschiedlich waren. Das waren jeweils keine Stratifizierungsparameter für die Studie. Da wurde nach dem Schweregrad der Rachitis stratifiziert, nach dem Lebensalter und nach der geografischen Behandlungsregion. Insgesamt sieht man, dass die mit Burosumab behandelte Gruppe circa sechs Monate, also ein halbes Jahr jünger ist als die andere Gruppe. Das erklärt auch unmittelbar, dass die zurückgelegte Wegstrecke etwas niedriger ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Dann zurück zu meiner ersten Frage, zur altersadjustierten Auswertung der 6-Minuten-Gehstrecke. Warum liegen uns da die Ergebnisse nicht vor, obwohl das vorab geplant war?

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Wir haben die relative Analyse mit den altersbezogenen Werten der Population mit dem Messrad noch durchgeführt, die altersbezogen ist, und in Metern wurde nicht altersadjustiert.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Die Analyse nach dem vorhergesagten Prozentsatz der Gehstrecke ist in Altersklassen gemacht worden. Das waren die Altersklassen 3 bis 5, 6 bis 8, 9 bis 11 und 12 und 15 Jahre, für die normative Werte vorliegen. Das macht es schwierig, wenn man die gesamte Population in vier Gruppen einteilt; da verschwinden durch Mittelungen und Gruppierungen manche unmittelbar erkennbaren Signifikanzen. Wenn man die Auswertung so macht, wie es Frau Schulz vorhin beschrieben hat, wo man nur die Patienten, die FAS, nimmt, wo alle Werte vorliegen, sieht man auch in der gruppierten Analyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Burosumab-Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie direkt dazu, Frau Helfert, oder eine andere Frage? – Dann machen wir der Reihe nach: Frau Bickel, dann Frau Helfert

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Welchen Stellenwert räumen Sie Burosumab im Vergleich zu einer Substitution mit Phosphat und Vitamin D ein? Dann habe ich noch eine andere Frage an Herrn Dr. Hanisch bezüglich der dentalen Gesundheit. Was auffällt, sind diese Endergebnisse, wo mehr – es sind jegliche Zahnbeschwerden zu

Woche 64 erhoben worden – in der Burosumab-Gruppe auftauchen. Wie lässt sich das erklären, wo es doch eigentlich einen positiven Effekt haben sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Schnabel an, dann zu den Zähnen.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Es wurde schon herausgearbeitet, wie der Unterschied einer Burosumab-Therapie zu einer konventionellen ist. Mit der konventionellen Therapie, die dergestalt war, dass die Patienten etwa fünfmal am Tag eine Phosphatlösung zu sich nehmen mussten und zweimal am Tag noch zusätzlich aktives Vitamin D, konnte erstens keine Normalisierung des Serumphosphats erreicht werden und damit keine altersentsprechende Mineralisation, meistens anhaltende Beinachsenfehlstellungen und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit; denn der Muskel braucht unbedingt Phosphat. Deshalb resultiert aus einer Hypophosphatämie immer eine Muskelschwäche. Den Patienten fällt es schwer –– Kurzstrecken sind zurückzulegen, aber längere Strecken sind ganz schwierig zurückzulegen. Das sind die Dinge, die klinisch relevant sind.

Zudem hat man es mit der konventionellen Therapie leider nicht geschafft, den Phosphatwert zu normalisieren, und unter der Therapie kam es zu einem überproportionalen Anstieg des Serumkalziums, was konsekutiv zu einer Verkalkung der Niere geführt hat. Es gibt auch Fallberichte, jetzt nicht mehr so, aus den letzten zehn, 15 Jahren, aber von früher, dass Patienten, die eine Nephrokalzinose hatten, später in Richtung einer Niereninsuffizienz gegangen sind. Zudem muss man sagen, dass die konventionelle Therapie keine zugelassene Therapie ist. Das ist etwas, was uns als Kinderärzte in unseren Bemühungen immer massiv blockiert hat und bei der Behandlung der Kinder bis zum Ende des ersten Lebensjahres immer noch blockiert. Die Patienten brauchen Phosphat. Phosphat kann man nicht gut verschreiben, man benötigt eine Lösung, die aus dem Ausland zu beziehen ist.

Das führt dazu, dass man monatelang mit den Krankenkassen und dem MDK um Pfennigbeträge kämpft, damit die eine Zulassung der Phosphatlösung aus dem Ausland genehmigen. Monatelang haben die Patienten keine Therapie von Phosphat, weil man sagt, nein, das ist ein Auslandspräparat, das genehmigen wir nicht. Ich bin deshalb sehr gespannt. Pfennigbeträge wurden nicht genehmigt, aber jetzt handelt es sich um ein Präparat, das sich in einem ganz anderen Euro-Bereich bewegt. Deshalb: Konventionell, habe ich kurz geschildert, und Burosumab setzt an dem zentralen Problem an, das bei diesen Patienten quasi alles löst. Es setzt da an, dass der eigentliche Faktor, dieses FGF23, das durch den Gendefekt vermehrt gebildet wird, normalisiert wird, und damit kommt es zum Anstieg des Serumphosphats und damit zur normalen Mineralisation, guten körperlichen Leistungsfähigkeit, und es ist zu erwarten, dass alle Nebenwirkungen, die wir unter der konventionellen Therapie gesehen haben, wie explizit zum Beispiel die Nephrokalzinose unter der Therapie nicht mehr zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor Herr Hanisch das Wort bekommt, Nachfrage von Frau Bickel.

Frau Bickel: Ist es denn so, dass Sie jedes Kind letztendlich auf Burosumab einstellen?

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Im Moment wird versucht, alle Kinder im ersten Lebensjahr auf die konventionelle Therapie einzustellen, sofern wir von den Krankenkassen das

Phosphat genehmigt bekommen. Danach ist es eigentlich so, und so haben wir das auch in unserer europäischen Konsensusgruppe gesehen, dass es erst einmal keinen Grund gibt, die Patienten prinzipiell auf Crysvida umzustellen, die sich mit der konventionellen Therapie gut behandeln lassen, sprich: wir bekommen eine normalisierende alkalische Phosphatase, wir bekommen eine normale Mineralisation hin und keine Veränderungen an diesen radiologischen Scores, und die Patienten haben keine Nebenwirkungen der Therapie, nicht irgendwie Durchfall, Bauchschmerzen usw. Nur: Schlägt die Therapie fehl – und das ist sozusagen die Beobachtung, die ich schon seit 20 Jahren habe, dass wir unter der konventionellen Therapie nicht die uns gesteckten Therapieziele erreichen –, dann wird in der Leitlinie oder den Empfehlungen empfohlen, dass man das auf Crysvida umsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hanisch, jetzt zu der Frage, wieso wird es bei den Zähnen schlechter, obwohl es intuitiv anders sein sollte/müsste.

Herr Dr. Hanisch (UK Münster): Sie hatten mich gefragt, weshalb mehr Zahnereignisse in der Burosumab-Gruppe auftreten als in der Kontrollgruppe, was an sich erst einmal ein Widerspruch ist. Ich kann Ihnen das erklären. In der Burosumab-Gruppe wurden im Vorfeld zehn Patienten eingeschlossen, die bereits im Vorfeld eine Karies hatten, also bereits ein Loch an den Zähnen. In der Kontrollgruppe wiederum war kein einziger Patient, der ein Loch an den Zähnen hatte, da hatten wir null Kariesraten. Ich führe diese Ereignisse auf die Kariesraten zurück. Des Weiteren muss ich ergänzen, dass Sie keinen Effekt bekommen, wenn Sie Burosumab bei erwachsenen Patienten geben oder nach Abschluss der Mineralisation der Zähne, die sehr früh einsetzt. Sie werden einen messbaren Effekt nur bekommen, wenn Sie das Medikament ab dem ersten Lebensjahr einsetzen. Später werden sie keine Effekte mehr bekommen oder messen können, weil die Mineralisation der Zähne frühzeitig einsetzt.

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

Frau Bickel: Wenn das so wäre, dürfte es trotzdem zwischen Burosumab und der Kontrollgruppe keinen Unterschied geben. Gut, sie sind ein halbes Jahr unterschiedlich alt, sie sind in der Burosumab-Gruppe ein halbes Jahr jünger, also eigentlich noch jünger, aber trotzdem treten da mehr auf. Weil Sie sagten, sie hatten vorher mehr Zahnkaries – – Zumindest in der Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin ist aufgeführt, dass unter Burosumab ein Patient zu Baseline Karies hatte und keiner der Kontrollgruppen. Dass man jetzt sagt, das hatten viel mehr Patienten in der Burosumab-Gruppe vorher schon, also zu Baseline eine Karies, das konnte ich den Daten auch nicht entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hanisch.

Herr Dr. Hanisch (UK Münster): Die Daten, wie ich sie kenne, waren so, dass sie im Vorfeld erhöhte Kariesraten hatten. Ich kann mir das gerne noch mal im Detail anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Sie haben eben gesagt, dass es entscheidend ist, jedenfalls aus zahnmedizinischer Sicht, dass sehr früh mit dieser Therapie begonnen wird, weil sie bei älteren Patienten keine Effekte mehr sehen, die dann signifikant werden. Herr Schnabel hat eben ausgeführt, dass man bei denjenigen, die auf der konventionellen Therapie laufen und da keine Probleme eintreten, versucht, die konventionelle Therapie fortzuführen, jedenfalls solange man hier einigermaßen im Rahmen dessen bleibt, was man

erreichen will. Bedeutet das ganz konkret: Zahnmedizinisch gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff, während Sie, Herr Schnabel, sagen, was jetzt die anderen Dinge angeht: Wenn wir die Kinder auf die konventionelle Therapie eingestellt haben, dann schauen wir, solange sie laufen, macht es keinen Unterschied. Oder habe ich das missverstanden? Das wäre ein ganz wichtiger Punkt.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): In der Regel werden die Patienten im ersten Lebensjahr oder zu Beginn des zweiten Lebensjahres diagnostiziert. Für die Patienten, die im ersten Lebensjahr diagnostiziert werden, gibt es gar keine Möglichkeit. Das, was wir aber gesehen haben, sowohl bei den Patienten, die eine frühzeitige Therapieinduktion bekommen haben oder aber die dann im zweiten Lebensjahr begonnen haben, ist, dass sich in der Regel eben mit der konventionellen Therapie nicht zwingend immer eine komplette Mineralisation am Skelettsystem altersentsprechend manifestiert, sodass man sagen muss: Wie sieht es bei unseren Patienten, die wir viele Jahre unter konventioneller Therapie behandelt haben, aus? Ich würde meinen, dass wahrscheinlich circa 90 Prozent der ursprünglichen Patienten in die Burosumab-Therapie überführt worden sind, einfach aus den Gründen, die ich schon dargelegt habe.

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

Frau Helfert: Meine Frage hat Herr Dr. Schnabel schon beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Ich wollte noch kurz ergänzen: Eine frühe Therapie oder ein früher Therapiebeginn gilt sowohl für die Rachitissymptomatik, sprich: dass die Kinder erst gar keine Deformationen haben, dass sie später keine Glieder- und Knochenschmerzen entwickeln, dass sie normal heranwachsen, dass sich die Zähne normal entwickeln. Das beginnt alles schon im frühen Alter der Kinder. Je früher sie therapiert werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie ein normales und gesundes Heranwachsen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hanisch, Sie haben das Mikrofon an. Wollten Sie noch ergänzen?

Herr Dr. Hanisch (UK Münster): Sie haben mich gefragt, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Das kann ich Ihnen aufgrund der jetzigen Daten derzeit noch nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Maessen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Zur Frage von Frau Bickel: Der dentale Ausgangszustand der beiden Patientengruppen hat sich tatsächlich nicht wirklich signifikant voneinander unterschieden. Aber wenn man es über den Verlauf der Studie anschaut, sind in beiden Gruppen dentale Abszessereignisse aufgetreten. In der Gruppe, die mit Burosumab behandelt wurde, sind zehn Teilnehmer mit einer Karies im Verlauf der Studie neu entdeckt worden. Das war bei der Gruppe, die mit der Supplementierungstherapie, mit der Substitutionstherapie behandelt wurde, nicht der Fall. Da ist keine Karies aufgetreten. Das

erklärt natürlich, wenn es im Zahnschmelz eine Unterbrechung der Kontinuität gibt, hat man die Eintrittspforte und kann das Abszessereignis so erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Hanisch?

Herr Dr. Hanisch (UK Münster): Wenn ich dazu noch ergänzen darf: Der Schmelz ist nicht verändert. Das heißt, wir haben keinen Effekt auf den Zahnschmelz. Die Eindringpforte für die Bakterien sind zunächst einmal die Läsionen im Schmelz, also die Karies, die sich dann fortsetzt. – Das noch ergänzend zum Verständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich habe noch eine Frage an Herrn Schnabel, weil er eben meinte, er schätzt, dass etwa 90 Prozent umgestellt werden. Was sind denn – damit wir es sauber im Protokoll haben – die Faktoren, die letztlich bei Diagnostik und Therapiesteuerung im klinischen Alltag den Ausschlag geben? Gerade wurde die Schmerzsymptomatik erwähnt. Es ist sehr wichtig, wie stark in der Regel die Schmerzsymptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit XLH ist, damit wir das einordnen können, was wir hier auf Endpunktebene sehen. Vielleicht können Sie mir da einmal auf die Sprünge helfen. – Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Das Ziel der Therapie ist eine Normalisierung des Serumphosphats, und nachfolgend kommt es dann zur Normalisierung der alkalischen Phosphatase. Es gibt ein Maß über die erhöhte Osteoblastenaktivität. Ist die alkalische Phosphatase normal, geht man davon aus, dass der Knochen einen normalen Knochenumsatz hat und altersentsprechend mineralisiert. Das Ziel muss sein, dass unter der Therapie die alkalische Phosphatase normalisiert ist, ohne dass die Begleithormone wie zum Beispiel Parathormon erhöht sind. Ziel ist ein normales Serumphosphat und eine normalisierte alkalische Phosphatase. Das ist das Ziel.

Beides konnte man, wie gesagt, unter der konventionellen Therapie nahezu nicht erreichen. Man sieht dann, wenn man den Knochen, diesen Rachitis-Score hinzuzieht – – Nach neun bis zwölf Monaten ist die Ausheilung des Knochens so: Man sieht an den Epiphysenfugen keine Ausfransungen, keine Becherungen mehr, sondern die Epiphysenfuge ist glatt begrenzt wie bei jemandem, der knochengesund ist. Eine altersentsprechende Knochenmineralisation ist die Voraussetzung dafür, dass es auch spontan über einen Zeitraum – je nachdem, wie alt die Kinder sind – von drei, vier Jahren sogar zu einer spontanen Begradigung der ursprünglich erheblichen O-Beinstellung kommen kann und die Patienten möglicherweise dadurch weniger chirurgische Interventionen benötigen: Osteotomien, Epiphyseodesen oder so etwas.

Wir haben Patientenvertreter hier im Raum sitzen. Sie können sich von ihren Kindern berichten lassen, wie das mit den Schmerzen ist. Ich denke, dass die Schmerzsymptomatik etwas ist, was vorwiegend die Jugendlichen oder aber jungen Erwachsene berichten und in ihrer Altersaktivität einschränken. Vorher ist es so: Ach ja, ich kann beim Sportunterricht nicht alles mitmachen. Dann setzt man sich hin und es ist gut und zieht damit die Reißleine, bevor es wirklich zu deutlichen Schmerzen kommt. Aber man ist bei Ausflügen usw. in seinen körperlichen Leistungsmöglichkeiten schon irgendwie eingeschränkt. Aber Schmerz, würde ich denken, ist eher etwas, das wahrscheinlich bei Adoleszenz und frühem Erwachsenenalter aufwärts eine sehr relevante Rolle spielt; auch zum Teil dadurch, dass es durch die Beinachsenfehlstellung zu einer Adaptation der nachfolgenden Gelenke kommt,

und es kommt dann zu einer präarthrotischen Deformität, die, je älter der Patient ist, erhebliche Schmerzen bereitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Niemann, dann Frau Teupen und danach Frau Bickel.

Herr Dr. Niemann: Eine Frage an Herrn Dr. Schnabel: In der Studie 301 zeigt sich im Burosumab-Arm ein höherer Anteil an Begleitmedikation im Vergleich zum Kontrollarm zu Woche 64. Das betrifft insbesondere zum Beispiel Antibiotika, systemische Antihistaminika und Husten- und Erkältungsmittel. Wie bewerten Sie diesen Unterschied bei der Begleitmedikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Ich kann zu diesen Studien per se nichts sagen, weil wir als Studienzentrum nicht involviert waren, sodass ich diese Frage gerne der Firma Kyowa Kirin zugestehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Es ist so, dass die Kinder bei einer Studiendauer von zwei Jahren mehrmals bakterielle oder virale Infekte haben. Somit ist der Einsatz eines fiebersenkenden Mittels, Schmerzmittels, Antibiotikums Standard, auch dass spezielle Medikamente eingesetzt werden können, wenn die Kinder unter Asthma oder Bronchitis leiden. Das sollte so sein, weil die Kinder – auch laut Robert-Koch-Institut – in diesem großen Zeitraum mehrmals an bakteriellen oder viralen Infekten leiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Zwei Nachfragen, einmal an den pU, warum der Unterschied zwischen dem Burosumab- und dem Kontrollarm, und andererseits an Herrn Dr. Schnabel zu Ihrer klinischen Erfahrung, ob sich das auch da widerspiegelt, dass die Patienten unter Burosumab mehr Begleitmedikation benötigen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Das war ein nomineller Unterschied. Das sind insgesamt keine sehr großen Zahlen, sodass man das sehr schwierig in der Statistik oder in der Signifikanz umsetzen kann. Ich glaube, relevanter ist hier das, was die Kliniker erleben. Da muss uns Herr Schnabel mit der Expertise einmal zur Seite stehen.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Man muss sagen, aus dem eigenen Klientel – und ich blicke mittlerweile auf etwa zwölf eigene Patienten mit diesem Krankheitsbild – – Unter Burosumab beobachte ich keinen erhöhten Antibiotikabedarf oder Fiebersenkungsbedarf gegenüber den Vortherapiezeiten unter konventioneller Therapie. Möglicherweise hängt das damit zusammen, zu welcher Jahreszeit zum Beispiel dieser Patient eingeschlossen wurde. Ist das eher im Herbst oder Winter, und ein anderer startet im Frühjahr oder Sommer, dann kann das durchaus ein saisonaler Unterschied sein, der dazu führt, dass es zu einer Unterschiedlichkeit dieser Gruppen führt. Aus der Praxis heraus, muss man sagen, gibt es für mich keine Auffälligkeiten hinsichtlich eines erhöhten Bedarfs dieser von Ihnen beschriebenen Medikamente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, dann Frau Bickel.

Frau Teupen: Ich habe eine ganz kleine Frage, und zwar zu den z-Scores. In der Nutzenbewertung steht, dass die Referenzwerte an einer US-Population erhoben wurden. Sind das die, die auch die WHO benutzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Der z-Score: In dem Fall ist die Bewertungsgrundlage die amerikanische Bevölkerung. Aber das ist egal. Ein z-Score ist geschlechtsneutral und vergleichbar in den Populationen. Wir in Europa nehmen für unser Kollektiv einen z-Score, und dann ist es gut vergleichbar, ein Minus 2,5 ist ähnlich wie ein 2,5-Score in den USA. Das ist sehr populationsbezogen, und von daher macht das keinen Unterschied. Das ist die sauberste Lösung, als wenn man mit absoluten Zahlen hantiert.

Frau Teupen: Ich wollte nur wissen, ob diese z-Scores auch die Grundlage für die WHO-Referenzwerte sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin): Es gibt eine Publikation von Rosario, der die CDC-Wachstumscharts im Vergleich zu der WHO untersucht hat. Er hat auch berichtet, dass diese beiden Vergleichsparameter möglich sind und eingesetzt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an Sie, Herr Dr. Schnabel. Sie haben eben erwähnt, dass die Normalisierung des Knochens nach ungefähr neun bis zwölf Monaten erreicht wird. Hier ist der Datenschnitt 60 oder 64 Wochen, also etwas mehr als ein Jahr. Können Sie aus Ihrer Praxis sagen, dass sich die Patienten besser bewegen? Sie überblicken wahrscheinlich schon einen längeren Zeitraum. Wir haben hier zwar einen statistisch signifikanten Unterschied bei der 6-Minuten-Gehstrecke, aber die Frage der klinischen Relevanz wird in der methodischen Diskussion mit dem Hedges g beantwortet. Es kann nicht komplett ausgeschlossen werden, dass der gezeigte Unterschied relevant ist. Insofern wissen wir das nicht. Aber Sie haben Ihre Patienten möglicherweise schon in einem längeren Zeitraum auf Burosumab eingestellt. Können Sie sagen, ob sich da die Gehfähigkeit verbessert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Man muss ein wenig unterscheiden, zum einen die Normalisierung des Knochenumsatzes, den man an der alkalischen Phosphataseaktivität ablesen kann, und die stellt sich natürlich sehr viel schneller ein. Schon nach wenigen Monaten sieht man einen Abfall der alkalischen Phosphatase bis hin zur Normalisierung. Das, was ich noch angeführt hatte, war der radiologische Score. Ein Knochen ist ein Parameter, der Träger ist. Veränderungen dort zeigen sich auch später. Aber man hat den Weg hin bis zur kompletten Ausheilung des Knochens durch Untersuchungen, die man unterjährig schon gemacht hat, gesehen. Die Epiphysenfuge hat sich immer weiter altersentsprechend normal mineralisiert, und etwa nach neun, zehn, zwölf Monaten konnte

man das nicht mehr von einem Knochengesunden unterscheiden. Also, früher Parameter und Hinweis darauf, dass man mit der Therapie auf dem richtigen Weg ist, alkalische Phosphataseaktivität und später sozusagen die Krönung des Ganzen, um zu schauen: Hat sich das auch wirklich am Knochen ausgewirkt, eben Normalisierung des Knochen scores.

Ich denke, die Angaben, die in den Publikationen waren, kann ich nur bestätigen, dass die Patienten wirklich berichten, wir waren in den Alpen und wandern, und sie hat die sieben, acht Kilometer mitgemacht. Die individuellen Berichte der Eltern, die ich durch die zwölf Patienten, die ich jetzt sehe, erst einmal nur überblicke, sind so, dass die Eltern durchweg sagen: Da hat sich Dramatisches geändert. Die kann auf den Schulausflug mit, muss nicht mehr ihr kleines Laufrad mitnehmen, sondern kann sich da beteiligen. Das, was wir im Alltag beobachten, was in der Studie auch an Zahlen belegt wurde, kann ich nur unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnabel. – Herr Maessen, bitte.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich möchte noch kurz ergänzen, dass uns zurzeit Daten aus dem 96-Wochen-Schnitt der Studie 301 vorliegen. Diese Studie ist nach 64 Wochen aus der randomisiert kontrollierten Phase als Extensionsstudie in eine offene Phase übergegangen, wo die Patienten unter der Substitutionstherapie dann auch Burosumab bekommen konnten. Man sieht hier, dass alle Parameter wie die 6-Minuten-Gehstrecke und auch der z-Score in dieselbe Richtung gehen wie beim ursprünglichen Kollektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Weitere Fragen? – Keine. Okay. Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Ich gebe dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Wer möchte das machen? – Herr Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Wir hatten nun noch einmal Gelegenheit, mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte, die wir insbesondere in der Stellungnahme angesprochen haben, und darüber hinausgehende Fragen zu diskutieren. Noch einmal kurz zusammengefasst: Wir haben einige Details zur Studie selber angesprochen. Wir haben sehr viel über das Thema Zahn gesprochen, dentale Ereignisse der Grunderkrankung, glaube ich, im Wesentlichen war das der Punkt. Insbesondere haben wir uns noch einmal mit dem 6-Minute-Walking-Test als wesentlichen Parameter der Mobilität beschäftigt. Insgesamt sehen wir also einen sehr hohen zusätzlichen Nutzen für die Betroffenen bei X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie über einem Jahr bei Kindern und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Herr Schnabel hat es kurz angesprochen. Durch die im Mai 2019 veröffentlichten Daten unserer aktiv kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie sehen wir hier insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, RGI-C und RSS, Serumphosphatlevel, physische Mobilität anhand des 6-Minute-Walking-Testes sowie die Stehhöhe, Liegelänge und z-Scores bestätigt. Wir haben das eben kurz diskutiert.

Die Sicherheit wurde insbesondere im Rahmen der verwendeten Messinstrumente bestätigt, und wir hoffen, dass der G-BA hier zu gleichen Schlüssen kommt.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal den Wert unseres Produktes beschreiben, wie er sich für uns darstellt. Erstens sehen wir in Crysvita ein hochwirksames Produkt in einem

Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfülltem Bedarf, das Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von bisher 160 Wochen in der Phase-II-Studie 201 und 96 Wochen in der Phase-III-Studie 301 gezeigt hat. Crysvita ist dabei die einzige zielgerichtete biochemisch kausale Behandlung der XLH, die eine wesentliche Abheilung der Rachitis induzieren kann. Crysvita ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel normalisiert und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit im Vergleich zur Substitutionstherapie zur Behandlung der XLH erzielt. Es verbessert dabei wesentlich die Lebensqualität durch eine signifikant erhöhte Funktionsfähigkeit, ausgedrückt zum Beispiel in der Signifikanz des 6-Minute-Walking-Tests oder auch in der Signifikanz des patientenrelevanten Endpunktes Stehhöhe/Liegelänge und nahezu 100-prozentige bessere Compliance und dadurch signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik insgesamt.

Crysvita ist dabei gut verträglich und vermeidet häufig auftretende Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel Nephrokalziosen und eine sehr schlechte Therapieadhärenz. Crysvita ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet Ärzten letztlich die Flexibilität bei der Dosierung, um das volle Wirksamkeitspotenzial auszuschöpfen.

Nehmen wir einmal all diese Punkte zusammen, ergibt sich für die Betroffenen zum ersten Mal eine kausale hochwirksame Therapieoption und dabei die Chance, die Symptomatik der Rachitis mit all ihren in der Vergangenheit diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese aus Ihrer Sicht gegebene Zusammenfassung. Danke auch, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung einfließen lassen, was hier diskutiert worden ist. Dann danke, dass sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:36 Uhr