

Zusammenfassende Dokumentation

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 (D-783)

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1	Stellungnahme: Kyowa Kirin GmbH	44

5.2	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	99
5.3	Stellungnahme: Dr. Lothar Seefried.....	103
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	117
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinder Endokrinologie und-Diabetologie (DGKED eV), Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)	123
5.6	Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh.....	144
5.7	Stellungnahme: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs	156
D.	Anlagen.....	172
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	172
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	190

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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 Burosumab (Crysvita) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Crysvita zur Behandlung von X-chromosomaler 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.

In seiner Sitzung am 2. April 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet „zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag

von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Oktober 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von August 2020 bis Juli 2021 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Februar 2022 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 31. Januar 2022 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Burosumab (D-783) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Burosumab (D-783) 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (D-783) (Crysvita) gemäß Fachinformation

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Burosumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Arzneimittel zugelassen: Phosphat, Calcitriol und Alfacalcidol.

Da es sich bei der XLH um eine familiäre hypophosphatämische Rachitis handelt, ist der Einsatz von aktivem Vitamin D (Wirkstoffe Calcitriol und Alfacalcidol) für die vorliegende Indikation zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung der XLH als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL sind: „38. *Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann*“.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In die Evidenzsynopse für die Behandlung von XLH wurde die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019 eingeschlossen. Diese Leitlinie enthält Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH.

Die Leitlinie empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol), um insbesondere einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr bis \leq 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“ eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab (D-783) wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis \leq 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit 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.

In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D) untersucht.

In die Studie UX023-CL301 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) von mindestens 2 eingeschlossen.

Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von der vorgelegten Studie UX023-CL301 nicht umfasst. Für Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt.

Bei Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten der Serumphosphat-Wert (Nüchternwert) unter 3,0 mg/dl liegen. Eine PHEX-Mutation oder eine Variante mit unklarer Bedeutung musste bei der Patientin oder dem Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung vorhanden sein. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneintritt eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (bei

Kindern ≥ 3 Jahren) oder für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate (bei Kindern < 3 Jahren) bis 7 Tage vor der Randomisierung (Wash-out-Phase).

Nach der Screeningphase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS Total Score $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region (Japan vs. Rest der Welt) den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Burosumab) wurden 29 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D) 32 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die geplante Behandlungsdauer der Studie UX023-CL301 betrug 64 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer bis zu 76-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Studienteilnehmenden Burosumab erhielten. Die einarmige Extensionsstudie wird aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Die zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie war im Interventionsarm kontraindiziert. Im Kontrollarm erfolgte die Dosierung von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.

Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie UX023-CL301 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.

Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.

Serumphosphat

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

Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.

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.

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. 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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D 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.

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

Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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 Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre eingesetzt. Für Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren wurde eine Version des Fragebogens verwendet, der von den Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde (Fremdeinschätzung). Kinder ab 8 Jahren erhielten eine Version, die von den Kindern selbst ausgefüllt wurde (Selbsteinschätzung).

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

Für den Endpunkt Schmerzintensität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dentale Ereignisse

Für den Endpunkt dentale Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde in der Studie UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Die Entwicklung des SF-10 mit 10 Items erfolgte aus dem Child Health Questionnaire-PF50, der insgesamt 50 Items umfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der physischen/körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern.

Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, UEs) und Obstipation (PT, UEs) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.

Für Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt. In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich Kinder mit XLH im Alter von 1-12 Jahren eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2018² ist zu entnehmen, dass die RCT UX023-CL301 sowie die einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Kindern im Alter von 1-12 Jahren auf Jugendliche im Alter von 13-17 Jahren, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden, herangezogen wurden. Im Bewertungsbericht der EMA von 2020³ wird im Zuge der Anwendungsgebietserweiterung auf Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen zudem die Extrapolation der Sicherheitsdaten von Kindern im Alter von 1-12 Jahren und Erwachsenen auf Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen auf Basis der Studien UX023-CL301 und UX023-CL303 vorgenommen. Da sich die klinische Manifestation der XLH von Personen mit offenen Wachstumsfugen gegenüber Personen mit geschlossenen Wachstumsfugen unterscheidet, werden seitens der EMA Wirksamkeitsdaten von Kindern nicht auf Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen übertragen.

Bei der XLH handelt es sich um eine vererbte, progressive, chronische Erkrankung des Knochenstoffwechsels. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, die Patientinnen und Patienten mit offenen Wachstumsfugen eine vergleichbare Pathophysiologie aufweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D in Kombination), wird davon ausgegangen, dass für Jugendliche mit offenen Wachstumsfugen eine vergleichbare therapeutische Situation gegenüber den 1-12-jährigen Kindern vorliegt. Auch wenn keine verlässlichen Daten über den Anteil der Jugendlichen mit offenen bzw. mit geschlossenen Wachstumsfugen vorliegen, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet.

² Assessment report Crysivita EMA/148319/2018

³ Assessment report Crysivita, EMA/423776/2020

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. In diese Studie UX023-CL301 wurden Kinder im Alter von 1-12 Jahren eingeschlossen und es 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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.

Für 13-17-jährige Jugendliche wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht.

Die Zulassungspopulation der 13 bis 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 Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.

In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.

Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m (dies entspricht ca. 62% der zu erwartenden Laufstrecke) zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m (dies entspricht ca. 76% der zu erwartenden Laufstrecke) zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvita wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab wurde die zulassungs begründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen.

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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.

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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die

Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.

In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.

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

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit 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 (D-783)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab (D-783) muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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: 1. Juli 2022).

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ 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 von Burosumab 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.

Gemäß der aktuellsten Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 40 mg elementares Phosphat pro kg Körpergewicht (KG), auf mindestens 5 Einzelgaben verteilt, verabreicht werden.⁵ Arzneimittel zur Phosphatsubstitution mit der Darreichungsform Infusionslösung scheinen bei 5-mal täglicher Anwendung für Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 17 Jahren ungeeignet. Das verbleibende Arzneimittel wird als Überzogene Tablette mit 602 mg Wirkstoff abgegeben. Die empfohlene Obergrenze von 40 mg/ kg KG kann erst ab einem Alter von 18 Jahren (KG: 77 kg) auf 5 Einzelgaben pro Tag aufgeteilt werden (5 x 602 mg Überzogene Tablette). Folglich sind die Kosten einer Phosphatsubstitution bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahren in der Darstellung nicht bezifferbar.

Gemäß der Leitlinie zur Behandlung Hereditärer hypophosphatämischer Rachitiden, sollen 20 - 30 ng Calcitriol pro kg KG oder 50 ng Alfacalcidol pro kg KG, aufgeteilt auf 1-2 Einzeldosen, verabreicht werden⁵.

Bei den Dosis-Spannen der Phosphatsubstitution- und Vitamin-D Substitution werden die untere Dosierungsempfehlungen für die jüngste Altersgruppe und die höchste Dosierungsempfehlungen für die älteste Altersgruppe dargestellt.

Behandlungsdauer:

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

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁵ DGKED e.V. S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination				
Phosphat	kontinuierlich, 5 x täglich	365	1	365
aktives Vitamin D				
Calcitriol	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<i>oder</i>				
Alfacalcidol	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	0,8 mg / kg KG = 9,28 mg -	10 mg -	1 x 10 mg	26,1	26,1 x 10 mg
	90 mg	90 mg	3 x 30 mg	26,1	78,3 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination					
Phosphat					
1-Jährige	20 mg / kg KG = 232 mg -	232 mg	nicht bezifferbar	365	nicht bezifferbar
17-Jährige	40 mg / kg KG = 2 680 mg	2680 mg	nicht bezifferbar	365	nicht bezifferbar
aktives Vitamin D					
Calcitriol					
1-Jährige	20 ng / kg KG = 232 ng -	0,25 µg -	1 x 0,25 µg	365	365 x 0,25 µg -
17-Jährige	30 ng / kg KG = 2 010 ng	2 µg	4 x 0,5 µg	365	1460 x 0,5 µg
<i>oder</i>					
Alfacalcidol					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
1-Jährige	50 ng / kg KG = 580 ng -	0,5 µg -	1 x 0,5 µg	365	365 x 0,5 µg -
17-Jährige	50 ng / kg KG = 3 350 ng	3,5 µg	3 x 1 µg + 1 x 0,5 µg	365	1095 x 1 µg + 365 x 0,5 µg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 10 mg	1 ILO	2 842,90 €	1,77 €	161,76 €	2 679,37 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	8 507,83 €	1,77 €	485,29 €	8 020,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Phosphat 602 mg	100 UTA	23,98 €	1,77 €	0,86 €	21,35 €
Calcitriol 0,25 µg ⁶	100 WKA	45,18 €	1,77 €	2,68 €	40,73 €
Calcitriol 0,5 µg ⁶	100 WKA	77,66 €	1,77 €	5,25 €	70,64 €
Alfacalcidol 0,5 µg ⁶	100 WKA	57,72 €	1,77 €	3,67 €	52,28 €
Alfacalcidol 1 µg ⁶	100 WKA	96,81 €	1,77 €	6,76 €	88,28 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, UTA = Überzogene Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

⁶ Festbetrag

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab (D-783) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Burosumab (D-783) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 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 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14.06.2022; 06.07.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Burosumab (D-783) (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. August 2022 (BAnz AT 30.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Burosumab (D-783) in der Fassung des Beschlusses vom 02. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B2) werden aufgehoben.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Burosumab (D-783) wie folgt ergänzt:

Burosumab (D-783)

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BAnz AT 09.09.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19.02.2018 und 30. September 2020):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

a) Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Burosumab (D-783) gegenüber einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-11) sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es wurden keine bewertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen UEs.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie UX023-CL301 (offene RCT, Woche 64): Burosumab vs. Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphat- substitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^{a)}
Mortalität					
Gesamt mortalität ^{b)}	29	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Dentale Ereignisse ^{c)}	29	15 (51,7)	32	10 (31,3)	1,66 [0,89; 3,09]; 0,122

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gehfähigkeit (6MWT) ^{f)}	15	365,9 (118,1)	97,9 (19,3)	20	450,5 (106,4)	30,8 (18,1)	43,20 [2,33; 84,07]; 0,038
körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility Domain Score) ^{g), h)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	42,9 (9,5)	2,6 (3,8)	9	41,9 (11,3)	1,1 (1,6)	0,93 [-5,32; 7,17]; 0,771
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	47,7 (8,4)	3,0 (1,2)	11	48,4 (7,9)	0,7 (1,3)	2,09 [-0,76; 4,94]; 0,150
Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score) ^{g), i)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	51,9 (10,7)	-5,2 (3,7)	9	53,0 (16,2)	-3,3 (3,1)	-1,85 [-9,48; 5,77]; 0,634
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	45,2 (7,3)	-2,1 (3,1)	11	42,1 (9,4)	-1,0 (2,3)	0,57 [-5,36; 6,49]; 0,852
Schmerzen (PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score) ^{g), i)}							
Fremdein- schätzung, Alter 5–7 Jahre ⁱ⁾	7	55,9 (12,7)	-4,8 (4,9)	9	52,3 (12,3)	-0,8 (1,7)	-1,52 [-7,56; 4,52]; 0,622
Selbstein- schätzung, Alter 8–12 Jahre ⁱ⁾	8	50,0 (8,3)	-3,0 (2,6)	11	47,9 (12,1)	-0,2 (2,6)	-1,64 [-7,06; 3,79]; 0,554
Schmerzintensität (FPS-R) ^{j)}							
Selbstein- schätzung, Alter ≥ 5 Jahre	15	0,4 (1,1)	0,1 (0,4)	20	0,7 (1,2)	-0,1 (0,3)	0,05 [-0,58; 0,68]; 0,879
Körpergröße (Z-Score)	28	-2,32 (1,17)	0,17 (0,07)	32	-2,05 (0,87)	0,02 (0,04)	0,14 [0,00; 0,29]; 0,049

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	N ^{d)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^{e)} MW (SE)	

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunkt- kategorie Endpunkt	Burosumab				Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D				Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	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 (Hedges`g [95%-KI])
Morbidität									
Serumphosphat (ergänzend dargestellt) ⁸									
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 <i>Hedges`g</i> [95%- KI]:1,981 [1,368; 2,595]

⁸ Daten aus dem Dossier

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphat- substitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^{a)}
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
keine verwertbaren Daten vorhanden					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	29	29 (100)	32	27 (84,4)	–
SUEs	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,10 [0,24; 5,04] ^{k)} ; 0,971
schwere UEs ^{l)}	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,47 [0,36; 6,03] ^{k)} ; 0,637
Abbruch wegen UEs	29	0 (0,0)	32	0 (0,0)	n. b.
Obstipation (PT, UEs)	29	5 (17,2)	32	0 (0,0)	12,10 [0,70; 209,71]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) ^{m)}	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)	3,45 [1,86; 6,39]; < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) ⁿ⁾	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)	5,52 [1,32; 23,12]; 0,006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)	2,57 [1,42; 4,68]; < 0,001

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphat- substitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphat- substitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^{a)}
<p>a) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>b) Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Karies und Zahnabszess</p> <p>d) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e) bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64</p> <p>f) Messung in Metern. Der 6MWT wurde erst ab einem Alter von 5 Jahren durchgeführt.</p> <p>g) PROMIS-Scores werden als T-Werte dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einem standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.</p> <p>h) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>i) Alter bei Studieneinschluss; Bei der Erhebung mittels Fremdeinschätzung nimmt die Fallzahl von 8 auf 7 ab (von Studienbeginn zu -ende). Bei der Erhebung mittels Selbsteinschätzung nimmt die Fallzahl hingegen von 7 auf 8 zu. Da bei Kindern, die während der Studiendauer 8 Jahre alt wurden, weiterhin die Fremdeinschätzung durch die Eltern erfolgen sollte, ist dies nicht nachvollziehbar.</p> <p>j) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>k) Berechnung des IQWiG von RR und 95 %-KI (asymptotisch)</p> <p>l) operationalisiert als CTCAE-Grad 3 bis 4</p> <p>m) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Erythem an der Injektionsstelle (Burosumab: 9 [31,0 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 20,90; 95 %-KI: [1,27; 343,87]; p < 0,001) und Fieber (Burosumab: 16 [55,2 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 6 [18,8 %]; RR: 2,94; 95 %-KI: [1,33; 6,50]; p = 0,003)</p> <p>n) die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Kontusion (Burosumab: 4 [13,8 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 9,90; 95 %-KI: [0,56; 176,29]; p = 0,030) und Sturz (Burosumab: 3 [10,3 %], Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 7,70; 95 %-KI: [0,41; 143,00]; p = 0,072)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

b) Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

ca. 200 - 550 Patientinnen und Patienten

c) 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 Crysvita (Wirkstoff: Burosumab (D-783)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab (D-783) muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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.

d) Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab	69 931,56 € - 628 026,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	
Phosphat	nicht bezifferbar
aktives Vitamin D	
Calcitriol	148,66 € - 1 031,34 €
<i>oder</i>	
Alfacalcidol	190,82 € - 1 157,49 €
	Summe
Phosphat + Calcitriol	nicht bezifferbar
Phosphat + Alfacalcidol	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Burosumab
(Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze:
X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre)**

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. August 2022 (BAnz AT 30.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Burosumab in der Fassung des Beschlusses vom 2. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Burosumab wie folgt ergänzt:

Burosumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Februar 2018 und 30. September 2020):

Crysvita wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

a) Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber einer Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-11), sofern nicht anders indiziert.



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 bewertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen UEs.

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

Studie UX023-CL301 (offene RCT, Woche 64): Burosumab vs. Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D		Burosumab vs. Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	29	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Dentale Ereignisse ^c	29	15 (51,7)	32	10 (31,3)	1,66 [0,89; 3,09]; 0,122

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gehfähigkeit (6MWT) ^f	15	365,9 (118,1)	97,9 (19,3)	20	450,5 (106,4)	30,8 (18,1)	43,20 [2,33; 84,07]; 0,038

körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility Domain Score)^{g, h}

Endpunkt	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Fremdeinschätzung, Alter 5 – 7 Jahre ⁱ	7	42,9 (9,5)	2,6 (3,8)	9	41,9 (11,3)	1,1 (1,6)	0,93 [-5,32; 7,17]; 0,771
Selbsteinschätzung, Alter 8 – 12 Jahre ⁱ	8	47,7 (8,4)	3,0 (1,2)	11	48,4 (7,9)	0,7 (1,3)	2,09 [-0,76; 4,94]; 0,150

Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score)^{g, i}

Endpunkt	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^e MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Fremdeinschätzung, Alter 5 – 7 Jahre ⁱ	7	51,9 (10,7)	-5,2 (3,7)	9	53,0 (16,2)	-3,3 (3,1)	-1,85 [-9,48; 5,77]; 0,634



Selbsteinschätzung, Alter 8 – 12 Jahre ⁱ	8	45,2 (7,3)	-2,1 (3,1)	11	42,1 (9,4)	-1,0 (2,3)	0,57 [-5,36; 6,49]; 0,852
Schmerzen (PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score) ^{g, i}							
Fremdeinschätzung, Alter 5 – 7 Jahre ⁱ	7	55,9 (12,7)	-4,8 (4,9)	9	52,3 (12,3)	-0,8 (1,7)	-1,52 [-7,56; 4,52]; 0,622
Selbsteinschätzung, Alter 8 – 12 Jahre ⁱ	8	50,0 (8,3)	-3,0 (2,6)	11	47,9 (12,1)	-0,2 (2,6)	-1,64 [-7,06; 3,79]; 0,554
Schmerzintensität (FPS-R) ^j							
Selbsteinschätzung, Alter ≥ 5 Jahre	15	0,4 (1,1)	0,1 (0,4)	20	0,7 (1,2)	-0,1 (0,3)	0,05 [-0,58; 0,68]; 0,879
Körpergröße (Z-Score)	28	-2,32 (1,17)	0,17 (0,07)	32	-2,05 (0,87)	0,02 (0,04)	0,14 [0,00; 0,29]; 0,049

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D	
	N	Baseline MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MD (SD)	Woche 64 MD (SD)	LS Mean (SE)

Morbidität

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]
-----------------------	----	-----------------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	-----------------	---

Studie UX023-CL301 (Woche 64) Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D			Burosumab vs. Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^a

Gesundheitsbezogene
Lebensqualität

keine verwertbaren Daten vorhanden

Nebenwirkungen								
UEs (ergänzend dargestellt)	29	29 (100)		32	27 (84,4)			-
SUEs	29	3 (10,3)		32	3 (9,4)			1,10 [0,24; 5,04] ^k ; 0,971
schwere UEs ^l	29	4 (13,8)		32	3 (9,4)			1,47 [0,36; 6,03] ^k ; 0,637
Abbruch wegen UEs	29	0 (0,0)		32	0 (0,0)			n. b.
Obstipation (PT, UEs)	29	5 (17,2)		32	0 (0,0)			12,10 [0,70; 209,71]; 0,016

² Daten aus dem Dossier



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) ^m	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)	3,45 [1,86; 6,39]; < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) ⁿ	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)	5,52 [1,32; 23,12]; 0,006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)	2,57 [1,42; 4,68]; < 0,001

- a Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
- c die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Karies und Zahnabszess
- d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- e bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64
- f Messung in Metern. Der 6MWT wurde erst ab einem Alter von 5 Jahren durchgeführt.
- g PROMIS-Scores werden als T-Werte dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einem standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.
- h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- i Alter bei Studieneinschluss; Bei der Erhebung mittels Fremdeinschätzung nimmt die Fallzahl von 8 auf 7 ab (von Studienbeginn zu -ende). Bei der Erhebung mittels Selbsteinschätzung nimmt die Fallzahl hingegen von 7 auf 8 zu. Da bei Kindern, die während der Studiendauer 8 Jahre alt wurden, weiterhin die Fremdeinschätzung durch die Eltern erfolgen sollte, ist dies nicht nachvollziehbar.
- j Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- k Berechnung des IQWiG von RR und 95 %-KI (asymptotisch)
- l operationalisiert als CTCAE-Grad 3 bis 4
- m die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Erythem an der Injektionsstelle (Burosumab: 9 [31,0 %], Phosphat-substitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 20,90; 95 %-KI: [1,27; 343,87]; p < 0,001) und Fieber (Burosumab: 16 [55,2 %], Phosphat-substitution + aktives Vitamin D: 6 [18,8 %]; RR: 2,94; 95 %-KI: [1,33; 6,50]; p = 0,003)
- n die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Kontusion (Burosumab: 4 [13,8 %], Phosphat-substitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 9,90; 95 %-KI: [0,56; 176,29]; p = 0,030) und Sturz (Burosumab: 3 [10,3 %], Phosphat-substitution + aktives Vitamin D: 0 [0,0 %]; RR: 7,70; 95 %-KI: [0,41; 143,00]; p = 0,072)

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- b) Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung
ca. 200 bis 550 Patientinnen und Patienten
- c) 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: 5. Mai 2022):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_de.pdf
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab muss durch in der Therapie mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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.



d) Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab	69 931,56 € – 628 026,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	
Phosphat	nicht bezifferbar
aktives Vitamin D	
Calcitriol	148,66 € – 1 031,34 €
oder	
Alfacalcidol	190,82 € – 1 157,49 €
Summe	
Phosphat + Calcitriol	nicht bezifferbar
Phosphat + Alfacalcidol	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. 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 auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Burosumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosp



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2022
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze). Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-01-D-783)

Modul 1

(pdf 520,07 kB)

Modul 2

(pdf 279,85 kB)

Modul 3 A

(pdf 913,71 kB)

Modul 4A

(pdf 3,22 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(pdf 15,76 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 459,73 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/788/>

02.05.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie) Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Burosumab (Crysvita)

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis \leq 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab

- eine Phosphatsubstitution

Hinweis:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird.

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 701,28 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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

(doc 57,50 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 **23.05.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Burosumab - 2022-02-01-D-783*). 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 am 07.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosp

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.04.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Burosumab (D-783)**

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	23.05.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	19.05.2022
Dr. Lothar Seefried	22.05.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Kinder Endokrinologie und-Diabetologie (DGKED eV) Prof. Dr. Semler als Sprecher der „Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED“ Dr. Dirk Schnabel als Präsident der DGKED und als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“ Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) Prof. Dr. Dieter Haffner als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“	23.05.2022
Univ.-Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital Stiftungsprofessur Kinderendokrinologie und Diabetologie	23.05.2022
Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow	23.05.2022

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						
Herr Dr. Döb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Maessen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Klisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Katzenmaier	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder Endokrinologie und-Diabetologie (DGKED eV) Prof. Dr. Semler als Sprecher der „Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED“ Dr. Dirk Schnabel als Präsident der DGKED und als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“ Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) Prof. Dr. Dieter Haffner als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“						
Herr Dr. Schnabel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Herr Prof. Dr. Haffner	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Univ.-Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital Stiftungsprofessur Kinderendokrinologie und Diabetologie						
Frau Prof. Dr. Richter-Unruh	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow						
Herr Prof. Dr. Mohnike	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Dr. Lothar Seefried						
Herr Dr. Seefried	Nein	Ja	Ja	Ja	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	23.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-783 IQWiG-Bericht Nr. 1341 Version 1.0 vom 28.04.2022
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 die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen von zufriedenstellenden Therapien wurde Burosumab durch das COMP am 15.10.2014 als <i>Orphan Drug</i> eingestuft [1]. Der <i>Orphan-Drug</i>-Status wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt [2].</p> <p>Basierend auf den Daten der beiden Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 und einem historischen Vergleich, erteilte die EMA für den Wirkstoff Burosumab im Jahr 2018 eine bedingte Zulassung, da weitere Daten aus der randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie UX023-CL301, die die Grundlage der Nutzenbewertung darstellt, erwartet wurden.</p> <p>Eine bedingte Zulassung wird unter folgenden Voraussetzungen erteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anhand der verfügbaren Daten liegt eine <u>positive Nutzen-Risiko-Bilanz</u> vor, d. h. der <u>Nutzen</u> für die öffentliche Gesundheit durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels <u>überwiegt</u> die	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiken, die aufgrund der vorgesehenen Nachreichung weiterer Daten bestehen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Antragsteller legt umfassende Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor.• Durch die Zulassung wird ein <u>ungedeckter medizinischer Bedarf erfüllt</u>. <p>Zwischenzeitlich sind alle Auflagen der bedingten Zulassung erfüllt, sodass bei der EMA die Überführung in eine vollständige Zulassung beantragt wurde [3].</p> <p>Bedingt durch den hohen therapeutischen Bedarf und der Abwesenheit von wirksamen Therapien jeglicher Art, hat sich Burosumab nach der Zulassung im Versorgungsalltag schnell etabliert, sodass innerhalb kurzer Zeit die für die Nutzenbewertung in Deutschland maßgebliche Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten wurde. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und des nach wie vor bestehenden <i>Orphan-Drug</i>-Status, sieht das Gesetz es vor, dass nun Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen sind. Durch diese gesetzliche Regelung tritt eine Methodik in Kraft, die die Herausforderungen bei der Entwicklung von</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen nicht länger berücksichtigt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro werden die Daten der Studie UX023-CL301 herangezogen, die bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-01-D-492 vom G-BA bewertet wurden [4].</p> <p>Die Studie UX023-CL301 belegt den beträchtlichen Zusatznutzen einer Burosumab-Therapie zur Behandlung der XLH bei Kindern, für die bis zur Zulassung im Jahr 2018 keine zufriedenstellende Therapie existierte.</p> <p>Burosumab greift direkt in die Pathophysiologie der Erkrankung ein und unterbindet innerhalb kurzer Zeit den pathologischen Phosphatverlust über die Nieren. Infolgedessen wird die Knochenmineralisierung gefördert und es kommt es zu einer „Heilung“ der Rachitis. Diese positiven Effekte gehen mit einer Linderung der Schmerzsymptomatik einher, die Mobilität der XLH-Patienten wird gesteigert und die Lebensqualität erhöht.</p> <p>Das Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde von der Kyowa Kirin GmbH (im Folgenden als Kyowa Kirin bezeichnet) am 01.02.2022 beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung des</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 02.05.2022 veröffentlicht.</p> <p>Im Folgenden nimmt Kyowa Kirin zu sechs allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientenpopulationen: Kinder 1–12 Jahre mit einem <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) < 2,0 und Kinder 13–17 Jahre• Patientenrelevanz der Endpunkte Serumphosphat-Konzentration und Veränderung der Rachitis• Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergröße• 6-Minuten-Gehdistanz-Test• Unerwünschte Ereignisse• Ausmaß des Zusatznutzens <p>Hinweis zu den zitierten Studien:</p> <p>Die vollständigen Studienunterlagen der Studien UX023-CL201 und UX023-CL301 sind im Modul 5 des Dossiers hinterlegt.</p>	
<p>1. Patientenpopulationen: Kinder 1–12 Jahre mit einem <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) < 2,0 und Kinder 13–17 Jahre</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu Kindern im Alter von 1–12 Jahre mit einem <i>RSS Total Score</i> < 2,0 äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich pädiatrische Patienten im Alter von 1–12 Jahren und einem <i>RSS Total Score</i> von mindestens 2 eingeschlossen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich in der gleichaltrigen Patientengruppe ein relevanter Anteil an Patienten mit einem <i>RSS Total Score</i> unter 2 befindet. Daten zum Anteil dieser Patientenpopulation legt der pU nicht vor.“</p> <p>„Ein Zusatznutzen ist für diese Patienten daher nicht belegt.“</p> <p>Hinsichtlich der Patienten im Alter von 13–17 Jahre merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Patienten im Alter von 13–17 Jahren wurden nicht in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen. Für diese Patientengruppe liegen somit keine Daten vor.“</p> <p>„In seiner Argumentation bezieht sich der pU ausschließlich auf Ergebnisse zu Burosumab. Eine Beschreibung der Ergebnisse zu Burosumab allein ist jedoch nicht ausreichend. Für die Nutzenbewertung ist immer ein Vergleich mit der zVT erforderlich. Entsprechende Ergebnisse zur zVT legt der pU nicht vor. Somit ist unklar, inwieweit die in der Studie UX023-CL301 für pädiatrische</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten (mit einem <i>RSS Total Score</i> von mindestens 2) erhaltenen Ergebnisse in der Patientenpopulation der 13–17-Jährigen übertragbar sind.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Die Studie UX023-CL301 ist weltweit die erste randomisierte aktiv-kontrollierte Studie bei Kindern mit XLH, die die Wirksamkeit von Burosumab gegenüber dem historischen Therapieansatz – einer oralen Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D – untersucht. Der primäre Endpunkt in der Studie war die Evaluation der Wirksamkeit von Burosumab auf die Ausprägung der Rachitis.</p> <p>Bei der Rachitis handelt es sich um eine Erkrankung der Wachstumsfugen mit gestörter Mineralisierung und Desorganisation, die durch eine Hemmung der Apoptose von hypertrophischen Chondrozyten gekennzeichnet ist [5]. Ursächlich hierfür ist der chronische Phosphatverlust über die proximalen Nierentubuli und die damit einhergehende verminderte Mineralisierung der Knochen. Klinisch zeichnet sich die Rachitis durch Beinachsenfehlstellungen, die zu Kleinwuchs und erheblichen Ganganomalien führen, einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase und radiologischen Veränderungen wie z. B. Becherungen der Wachstumsfugen aus [6]. Da von der Rachitis ausschließlich die Wachstumsfugen betroffen sind, kann das</p>	<p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</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.</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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild somit auch nur bei XLH-Patienten mit offenen Wachstumsfugen auftreten.</p> <p>Das Ausmaß der Rachitis wird u. a. anhand des <i>Rickets Severity Scores</i> bestimmt, eine radiographische Bewertungsmethode, die ursprünglich zur Bewertung des Schweregrads der ernährungsbedingten Rachitis entwickelt wurde. Die Skala reicht von 0–10, bei der XLH wird gewöhnlich ein Score von 0–6,5 erreicht.</p> <p>Um zu gewährleisten, dass die Studienteilnehmer über den gesamten Zeitraum von über 2,5 Jahre (140 Wochen) offene Wachstumsfugen aufweisen und der Effekt von Burosumab auf den primären Endpunkt „Veränderung der Rachitis“ beurteilt werden kann, wurden ausschließlich Kinder im Alter von 1–12 Jahren mit einem <i>RSS Total Score</i> von $\geq 2,0$ in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen.</p> <p><i>Das klinische Ansprechen auf Burosumab bleibt nach Abschluss des Skelettwachstums bestehen</i></p> <p>Auch wenn in der Studie UX023-CL301 keine Studienteilnehmer im Alter von 13–17 Jahren eingeschlossen waren, ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt auf die Serumphosphat-Homöostase und den Knochenstoffwechsel bei dieser Altersgruppe bestehen bleibt. Zum einen ist das Skelettwachstum in dieser Altersgruppe noch nicht bei allen Kindern und Jugendlichen vollständig abgeschlossen, zum anderen konnte anhand weiterer Daten gezeigt werden, dass sich der positive</p>	<p>Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekt einer Burosumab-Behandlung auch nach dem Schließen der Wachstumsfugen weiter fortsetzt [7]. Dies belegen Erkenntnisse aus der Phase-II-Studie UX023-CL201, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Kindern mit XLH im Alter von 5–12 Jahren untersuchte.</p> <p>11 der 52 Kinder mit XLH, die an dieser Studie teilnahmen, erreichten im Verlauf der Studie (bis zu Woche 160) das Jugendalter, definiert als Studienteilnehmer, deren distale femorale- und proximale tibiale Wachstumsfugen sich während der Studie ganz oder teilweise schlossen. Bei diesen Studienteilnehmern zeigte sich anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte ebenfalls ein Ansprechen auf die Burosumab-Therapie analog zur Gesamtpopulation. So wurde auch bei den Studienteilnehmern mit geschlossenen Wachstumsfugen über den gesamten Studienverlauf eine signifikante Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration (Woche 160: MWD: 0,88 mg/ml, $p < 0,0001$) erreicht. Neben der Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase war auch eine signifikante Verbesserung der physischen Funktion (Woche 160: LsMean: 8,93; $p < 0,0001$) und des Wohlbefindens (Woche 160: LsMean: 10,12; $p < 0,0001$) sowie eine signifikante Abnahme von Schmerzen (Woche 160: LsMean: 11,39; $p = 0,0017$) ersichtlich. Unterstützt wird dies ebenfalls durch ein <i>Early-Access</i>-Programm aus Großbritannien, dass die Wirksamkeit von</p>	<p>UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Burosumab bei Jugendlichen mit geschlossenen Wachstumsfugen untersucht [8].</p> <p>Es lässt sich somit festhalten, dass die Wirksamkeit von Burosumab über alle Altersklassen hinweg besteht und die Behandlung zu einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes führt.</p> <p>Auf diese Erkenntnisse stützt sich ebenfalls die Einschätzung der EMA, die im Rahmen der Zulassung die Übertragbarkeit der Evidenz auf die Altersgruppe von 13–17 Jahren bestätigte und keine weiteren Daten aus randomisierten aktiv-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit für diese Patientenpopulation forderte [9].</p> <p><i>Die Überlegenheit der Burosumab-Behandlung ist bereits belegt</i></p> <p>Zu guter Letzt ist anzumerken, dass aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit der Burosumab-Behandlung gegenüber einer oralen Substitution mit Phosphat, das Durchführen von weiteren randomisierten aktiv-kontrollierten Studien bei Kindern mit XLH weder medizinisch noch ethisch vertretbar gewesen wäre.</p> <p>An dieser Stelle ist auf die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel hinzuweisen, die u. a. den Zweck hat, unnötige Studien bei Kindern und Jugendlichen zu vermeiden [10]. Im <i>Reflection Paper</i> der EMA zur Extrapolation von Daten bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder heißt es zudem: „<i>It is appropriate to take</i></p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>advantage of existing information when planning and evaluating clinical studies in children. A more targeted generation of evidence should help to ensure that children <u>only</u> participate in clinical trials with specific objectives that further the scientific understanding of a medicinal product for use in children and, address the requirements for regulatory decision-making” [11].</i></p> <p><i>Der RSS Total Score ist bei der Behandlung der XLH nicht maßgeblich</i></p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Burosumab erstreckt sich auf Kinder und Jugendliche mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Der Begriff „röntgenologischer Nachweis einer Knochenerkrankung“ ist weit gefasst und beinhaltet sowohl das Vorhandensein einer Rachitis, aber auch Skelettdeformationen jeglicher Art. Folglich ist für eine zulassungskonforme Behandlung mit Burosumab der Nachweis einer Rachitis nicht entscheidend.</p> <p>Bei allen Studienteilnehmern der Studie UX023-CL301 lagen neben einer Rachitis zu Baseline weitere Anzeichen einer Knochenerkrankung wie z. B. Skelettdeformationen oder Verformungen der unteren Extremitäten vor, sodass die Studienpopulation das zugelassene Anwendungsgebiet vollständig umfasst.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Ausmaß der Rachitis nicht unmittelbar mit der Ausprägung der Skelettdeformationen assoziiert sein muss. So</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit 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.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D) untersucht.</p> <p>In die Studie UX023-CL301 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) von mindestens 2 eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können bspw. Skelettdeformationen vorliegen, auch wenn der <i>RSS Total Score</i> als 0 eingestuft wird.</p> <p>Dies zeigt sich auch an der Studienpopulation der bereits zuvor erwähnten Studie UX023-CL201. 23 der 52 Studienteilnehmer wiesen zu Baseline einen <i>RSS Total Score</i> von $\leq 1,5$ auf (<i>Range</i>: 0–1,5). Dennoch waren bei allen Studienteilnehmern die für die XLH charakteristischen Folgeerscheinungen vorhanden. Die Rachitis ist somit nur ein Aspekt aus einer Reihe an Defekten, die durch die XLH verursacht werden und zur Krankheitslast der Patienten beitragen.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wiesen bereits zu Woche 40 26 der 29 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe einen <i>RSS Total Score</i> von $< 2,0$ auf (<i>RSS Total Score</i> 0,5: n = 9; <i>RSS Total Score</i> 1,0: n = 9; <i>RSS Total Score</i> 1,5: n = 8). Bis zu Woche 64 nahm der <i>RSS Total Score</i> weiter ab (<i>RSS Total Score</i> $\leq 1,0$: 23 von 29 Studienteilnehmer). Trotz der deutlich geringeren Ausprägung der Rachitis war auch nach Woche 40 eine kontinuierliche Abnahme der Krankheitslast und eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes messbar.</p> <p>Unterstrichen wird das bestehende Ansprechen, unabhängig vom Ausmaß der Rachitis, durch die Tatsache, dass bei keinem Endpunkt eine Effektmodifikation im Subgruppenmerkmal <i>RSS Total Score</i> $> 2,5$ vs. <i>RSS Total Score</i> $\leq 2,5$ nachweisbar war.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übereinstimmend mit diesen Erkenntnissen forderte die EMA im Zulassungsprozess keine weiteren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab, sodass auch in der Fachinformation die Therapie nicht auf XLH-Patienten mit einem bestimmten <i>RSS Total Score</i> begrenzt ist. Folglich spielt der <i>RSS Total Score</i> bei der Behandlung der XLH-Patienten keine maßgebliche Rolle.</p> <p>Dementsprechend verlangte der G-BA weder bei der Erstbewertung (2018-04-15-D-349) der Studie UX023-CL301 im Jahr 2018 noch bei der erneuten Bewertung nach Fristablauf (2019-10-01-D-492) im Jahr 2020 zusätzliche Nachweise, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Kindern mit XLH und einem <i>RSS Total Score</i> < 2,0 belegen [12, 13].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass der in der Studie UX023-CL301 nachgewiesene beträchtliche Zusatznutzen von Burosumab zur Behandlung der XLH – basierend auf verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten – bei allen Kindern (1–17 Jahre) mit einem röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung besteht.</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist daher eine Unterteilung des Anwendungsgebiets in verschiedene Patientenpopulationen als nicht sachgerecht anzusehen und der Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation abzuleiten.</p>	<p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>
<p>2. Patientenrelevanz der Endpunkte Serumphosphat-Konzentration und Veränderung der Rachitis erhoben mittels <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i> und <i>RSS</i></p> <p>Zu diesen Endpunkten merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Nicht eingeschlossen: Änderung des Serumphosphatspiegels. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, die geeignet sind eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogat-Marker auf patientenrelevante Endpunkte darzulegen.“</p> <p>„Nicht eingeschlossen: Veränderung der Rachitis erhoben mittels RGI-C und RSS, da die Einschätzung dieser Endpunkte allein auf radiologischer Bewertung beruhen.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin GmbH:</p> <p>Der ausgeprägte und dauerhaft vorhandene Phosphatverlust verhindert bei Kindern mit XLH, dass die Wachstumsfugen mineralisieren und sich</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>normal entwickeln. Die Folgen sind Rachitis, Kleinwuchs, schwere Knochendeformationen, Mobilitätseinschränkungen und Schmerzen. Die XLH-Patienten sind daher bereits in jungen Jahren erheblich in ihrem Alltag sowie in der Lebensqualität beeinträchtigt [5, 14, 15].</p> <p>Die Knochendeformationen werden bei XLH-Patienten mit dem Ende des Skelettwachstums in der Pubertät für die gesamte Lebensdauer fixiert. Daher ist eine frühzeitige wirksame Behandlung der XLH unabdingbar, um die damit einhergehenden starken körperlichen Beeinträchtigungen zu verzögern bzw. zu verhindern. Grundlage hierfür ist eine Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase, die das primäre Therapieziel bei der Behandlung der XLH darstellt.</p> <p>Bis zur Zulassung von Burosumab war für Kinder mit XLH keine Behandlung verfügbar, unter der dieses Therapieziel erreicht werden konnte. Trotz konsequenter und dauerhafter Verabreichung von oralem Phosphat – selbst über Jahre – blieb der maßgebliche Faktor, der für die Pathophysiologie verantwortlich ist, bestehen.</p> <p>Dies zeigt sich auch in der Studie UX023-CL301, die die Grundlage dieser Nutzenbewertung ist und die Effektivität von Burosumab vs. Phosphat über einen Zeitraum von 64 Wochen bei Kindern mit XLH vergleicht. Während die Serumphosphat-Konzentration in der Burosumab-Gruppe nach Abschluss des Behandlungszeitraums bei 3,36 mg/dl lag und somit im Normbereich (3,2–6,1 mg/dl), betrug die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Serumphosphat-Konzentration in der Kontrollgruppe, die ausschließlich Phosphat in Kombination mit aktivem Vitamin D erhielt, lediglich 2,56 mg/dl [16]. Da Phosphat ein integraler Bestandteil zahlreicher wichtiger zellulärer Stoffwechselwege ist, führt der fortbestehende Phosphatverlust bei XLH-Patienten zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen.</p> <p>Im Gegensatz zu der oralen Substitution mit Phosphat greift Burosumab direkt in den Pathomechanismus der Erkrankung ein und normalisiert die Serumphosphat-Konzentration innerhalb kurzer Zeit. Die Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase führt zu einer verbesserten Knochenmineralisierung und zu einer „Heilung“ der Rachitis. Infolgedessen wird das Ausmaß der Skelettdeformationen und der damit assoziierten Schmerzen reduziert sowie die Mobilität gesteigert und die Lebensqualität erhöht [16]. Folglich kann die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat und die damit einhergehende Abnahme der Rachitis direkt vom Patienten wahrgenommen werden und trägt zu einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes bei.</p> <p>Nach Ansicht von Kyowa Kirin erfüllen die Endpunkte <i>Serumphosphat-Konzentration</i> und <i>Veränderung der Rachitis</i> somit alle Kriterien um als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Laut § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer und der Verbesserung der Lebensqualität. Eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration und eine damit einhergehende „Heilung“ der Rachitis führen bei Patienten mit XLH zu einer Verbesserung in allen diesen Parametern. Entgegen der Einschätzung des IQWiG sind die Endpunkte <i>Serumphosphat-Konzentration</i> und <i>Veränderung der Rachitis</i> daher als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
<p>3. Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergröße</p> <p>Zum Endpunkt Körpergröße äußert sich das IQWiG in der Nutzenbewertung wie folgt:</p> <p>„Ergänzend dargestellt: Körpergröße (erhoben anhand Z-Score): Die Körpergröße hat für die vorliegende Indikation als Therapieziel eine große Bedeutung. Es wird davon ausgegangen, dass sich etwaige Beeinträchtigungen durch verringertes Längenwachstum in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und /oder im Gesundheitszustand widerspiegeln. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Zu den wichtigsten klinischen Manifestationen der XLH bei Kindern zählen neben der Rachitis und den Skelettdeformationen ein eingeschränktes Wachstum. Bereits im Alter von einem Jahr ist das verzögerte Wachstum ersichtlich und die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt bis zum Jugendalter hin weiter kontinuierlich ab. Infolgedessen</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</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind die Patienten sowohl bei den alltäglichen Aktivitäten als auch in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Ziel der medikamentösen Therapie ist es, ein altersbezogenes normales Wachstum und eine damit assoziierte Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen [14, 15, 17].</p> <p>Aufgrund dieser Relevanz stuft der G-BA im Beratungsgespräch zu Burosumab im Jahr 2017 den Endpunkt Körpergröße im Anwendungsgebiet Kinder mit XLH bereits als patientenrelevant ein und äußerte sich hierzu in der Niederschrift wie folgt: „Anthropometrische Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen“ [18].</p> <p>Im Einklang mit diesen Kriterien wurde in der Studie UX023-CL301 die Änderung der Stehhöhe/Liege­länge anhand von alters- und geschlechtsadjustierten z-Scores beurteilt. Der z-Score spiegelt hierbei die Anzahl an Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Als Grundlage der Durchschnittswerte diente eine repräsentative Stichprobe gesunder Kinder aus den USA (<i>Centers for Disease Control Growth Charts</i>) [19].</p> <p>In der zuvor durchgeführten Nutzenbewertung zu Burosumab (2019-10-01-D-492), die auf der gleichen Datengrundlage beruht (Studie UX023-CL301), bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergröße abermals und zog diesen Endpunkt für die Nutzenbewertung heran [4, 12]. Es ist daher nicht nachvollziehbar, weshalb in der Neubewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze</p>	<p>berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit XLH wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 50 Millionen Euro die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht mehr gegeben sein sollte.</p> <p>Entgegen der Auffassung des IQWiG, erfüllt der Endpunkt <i>Körpergröße</i> somit nach wie vor alle Kriterien, um in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt zu werden.</p>	
<p>4. 6-Minuten-Gehdistanz-Test</p> <p>Zum Endpunkt 6-Minuten-Gehdistanz-Test äußert sich das IQWiG folgendermaßen:</p> <p>„Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der absoluten Laufstrecke (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter im BurosumabArm im Vergleich zum Kontrollarm). Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt dabei allerdings bei 2,3 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Zudem unterscheiden sich die Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich voneinander. Diese Unterschiede sind trotz Adjustierung in den Auswertungen für u. a. den jeweiligen Wert zu Studienbeginn relevant [...]. Durch diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, ist von einem höheren Steigerungspotenzial in der Gehfähigkeit bei den Kindern im Burosumab-Arm als bei den Kindern im Kontrollarm auszugehen. [...] Insgesamt ergibt sich für die Gehfähigkeit (6MWT) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von</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. 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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D 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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Burosumab im Vergleich zur Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Gangstörungen sind ein häufiges klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH [6]. Diese treten durch die Kombination aus Knochendeformationen, Knochen- und Gelenkschmerzen, sowie muskuläre Beschwerden auf. Infolgedessen können sich die Patienten nur in begrenztem Maße am Alltag beteiligen und sind aufgrund des abnormalen Gangbildes mit einer Stigmatisierung konfrontiert.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde der Einfluss von Burosumab auf die Gehfähigkeit anhand des 6-Minuten-Gehdistanz-Tests (6MWT) gemessen, der ein valides und weit verbreitetes Messinstrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist. Die Studienteilnehmer mussten eine vorab gemessene Strecke, an deren Anfang und Ende eine Pylone im Abstand von 20 m stand, kontinuierlich für sechs Minuten gehen. Eine Voraussetzung für die Teilnahme an diesem Test war ein Mindestalter von fünf Jahren, um eine valide Durchführung zu gewährleisten. Während in der aktiven Kontrollgruppe 20 Studienteilnehmer dieses Kriterium erfüllten, traf dies in der Burosumab-Gruppe auf insgesamt 15 Studienteilnehmer zu. Die Durchführung erfolgte durch geschultes Personal in Anlehnung an die Richtlinien, die im ATS-Statement empfohlen sind [20].</p>	<p>Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m (dies entspricht ca. 62% der zu erwartenden Laufstrecke) zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m (dies entspricht ca. 76% der zu erwartenden Laufstrecke) zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p>

Unterschiede in der zurückgelegten Gehdistanz zu Baseline

Zu Baseline legten die Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe durchschnittlich eine Strecke von 365,9 m zurück, die Studienteilnehmer der aktiven Kontrollgruppe dagegen eine Strecke von 450,5 m. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass ein Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe zu Baseline nicht in der Lage war die sechs Minuten kontinuierlich zu gehen. Das Kind berichtete bereits zu Testbeginn von anhaltenden Knochenschmerzen und brach den Test nach 1:17 Minuten und einer zurückgelegten Strecke von lediglich 54 Metern ab.

Die Randomisierung in der Studie UX023-CL301 war nach RSS ($\leq 2,5$ vs. $>2,5$), Region (Japan vs. Rest der Welt) und Alter (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre) stratifiziert, die Gehfähigkeit wurde dagegen nicht als Stratum berücksichtigt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind daher nicht ungewöhnlich und lassen sich auch nicht vollständig vermeiden. Das Hinzufügen von weiteren Strata war in der Studie UX023-CL301 nicht möglich, da dies unmittelbar die statistische Power reduziert hätte. Solch einem Verlust an statistischer Power lässt sich nur mit einer Erhöhung der Fallzahlen entgegenwirken. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie der XLH ist dies aufgrund der geringen Anzahl an potenziellen XLH-Patienten jedoch nicht möglich.

Um die Robustheit der Analysen zu erhöhen und um den Einfluss der unterschiedlichen Baseline-Werte in den beiden Behandlungsgruppen gering zu halten, wurden die Baseline-Werte (Baseline 6MWT) der Studienteilnehmer, wie im SAP und im Studienprotokoll präspezifiziert, als Kovariate mit in das statistische Regressionsmodell einbezogen.

In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Adjustierung für nicht kontrollierbare Variablen wird ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse verringert und einer Verzerrung entgegengewirkt. Diese Methode stellt ein weit verbreitetes und gängiges Verfahren bei der Auswertung von klinischen Studien dar und wird auch von der EMA in der <i>Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials</i> empfohlen [21]. Schwellenwerte, ab denen diese Adjustierung standardmäßig als nicht mehr gegeben angesehen werden kann, existieren nicht. Durch diese Vorgehensweise ist somit weiterhin von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen und eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse gegeben.</p> <p><i>Die Relevanz des Effekts von Burosumab auf die Gehfähigkeit von Kindern mit XLH wurde durch den G-BA bereits bestätigt</i></p> <p>Während in der Studie UX023-CL301 bereits nach 40 Wochen eine deutliche Steigerung der Gehfähigkeit unter Burosumab ersichtlich war (LsMean: 49,88 m), veränderte sich die Gehfähigkeit in der aktiven Kontrollgruppe mit 11,85 m (LsMean) nur geringfügig. Der positive Effekt von Burosumab auf die Mobilität setzte sich auch im weiteren Verlauf der Studie fort. So betrug die Änderung zu Baseline in der Burosumab-Gruppe zu Woche 64 78,95m, die der aktiven Kontrollgruppe lediglich 35,75 m. Die Behandlungsdifferenz von 43,20 m war mit $p = 0,0383$ statistisch signifikant.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betrachtet man die Gehfähigkeit der einzelnen Patienten im Verlauf der Studie, so wird der Effekt der Burosumab-Behandlung auf die Mobilität noch deutlicher. 60 % (n = 9) der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe wiesen bis zu Woche 64 eine Steigerung der Gehdistanz um mehr als 100 m auf, bei der aktiven Kontrollgruppe war dies nur bei 20 % (n = 4) der Studienteilnehmer der Fall. Mehr als 1/3 (n = 7) der Studienteilnehmer der aktiven Kontrollgruppe wiesen unter der Phosphatsubstitution sogar eine Verschlechterung der Gehfähigkeit im Vergleich zu Baseline auf.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie UX023-CL301 stuft der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-01-D-492 die Steigerung der Gehfähigkeit unter Burosumab bei Kindern mit XLH als einen statistisch signifikanten und relevanten Effekt ein und zog den nachgewiesenen Vorteil in der motorischen Funktion zur Bestimmung des Zusatznutzens von Burosumab heran [4, 12].</p> <p>Dass der in der klinischen Studie beobachtete Effekt von Burosumab auf die Mobilität eine relevante und spürbare Verbesserung für den Patienten darstellt, wurde auch durch die medizinischen Experten in den zuvor durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zu Burosumab bestätigt (Kinder mit XLH: 2018-04-15-D-349 und 2019-10-01-D-492). So äußerte sich Dr. Schnabel (DGKED) im Jahr 2020 in der mündlichen Anhörung wie folgt: „Da hat sich <u>Dramatisches geändert</u>. Das Kind kann</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf den Schulausflug mit, muss nicht mehr das 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 stützen“ [22]. Dr. Partsch erwähnte im Rahmen der ersten Nutzenbewertung, die auf den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 beruhte, folgendes (2018): „Ich will ganz kurz auf die Defizite eingehen, die diese Kinder haben. Verspätetes Laufen, Schmerzen in den Knochen, Muskelschwäche in den Beinen, das heißt die Kinder sind in ihrer frühkindlichen Entwicklung schwer gestört. [...] Durch Burosumab wird das Problem <u>kausal</u> gelöst. Bereits nach wenigen Injektionen sehen Sie, dass die Kinder <u>deutlich besser laufen</u>, ein normaleres Gangbild haben. [...] Insofern ist das auch <u>funktionell ein Quantensprung in der Therapie</u> der XLH“ [23].</p> <p>Die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze basiert auf den gleichen Daten (UX023-CL301), die bereits zuvor vom G-BA bewertet wurden (2019-10-01-D-492). Erkenntnisse, die zu einer Herabstufung des Effekts führen können, haben sich zwischenzeitlich nicht ergeben.</p> <p>Die beobachtete Steigerung der Gehfähigkeit unter Burosumab ist somit nach wie vor nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als für den Patienten relevant einzustufen. Entgegen der Meinung des IQWiG ergibt sich daher nach Auffassung von Kyowa Kirin im Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gefähigkeit weiterhin ein Zusatznutzen der Burosumab-Therapie gegenüber der zVT Phosphat.	
<p>5. Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Hinsichtlich der spezifischen UEs merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu der Phosphatsubstitution. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Burosumab im Vergleich zur Phosphatsubstitution.“</p> <p>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs. Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, UEs) und Obstipation (PT, UEs) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Sicherheitsprofil von Burosumab wurde über mehrere Jahre in einem umfassenden Studienprogramm untersucht. Basierend auf den Ergebnissen der Studien UX023-CL201, UX023-CL205 sowie der RCT UX023-CL301, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung ist, zeigt sich Burosumab als ein wirksames und sicheres Arzneimittel zur Langzeitbehandlung der XLH bei Kindern.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 waren schwere oder schwerwiegende UE über die Studiendauer von 64 Wochen nur selten zu beobachten und traten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichmäßig verteilt auf (schwere UE: Burosumab-Gruppe: n = 4; aktive Kontrollgruppe: n = 3; schwerwiegende UE: Burosumab-Gruppe: n = 3; aktive Kontrollgruppe: n = 3) [16]. Unterschiede zuungunsten von Burosumab zeigten sich lediglich auf Ebene der <i>System Organ Class (SOC)</i> und den <i>Preferred Terms (PT)</i>, die vom Prüfarzt ausschließlich den <u>Graden 1–2</u> zugeordnet wurden und somit als <u>nicht schwer</u> einzustufen sind. Keines dieser Ereignisse führte zu einem vorzeitigen Studienabbruch.</p> <p>Die SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> trat insgesamt bei 25 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und bei 8 Studienteilnehmer der aktiven Kontrollgruppe auf. Bei den dazugehörigen PT handelte es sich bis auf das PT <i>Fieber</i> um Beschwerden am Verabreichungsort, wie z. B. ein Erythem oder eine Reaktion an der Injektionsstelle, die</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bekanntermaßen mit der subkutanen Injektion eines Proteintherapeutikums einhergehen. Die lokalen Irritationen der Haut traten innerhalb eines Tages nach der Injektion von Burosumab auf, bedingten jedoch kein medizinisches Eingreifen und waren bereits nach kurzer Zeit (1–2 Tagen) wieder abgeklungen.</p> <p>Die <i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> trat insgesamt bei 21 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und bei 9 Studienteilnehmer der aktiven Kontrollgruppe auf. Zu den dazugehörigen PT zählen u. a. <i>Husten, Rhinorrhoe</i> und das PT <i>Nasenverstopfung</i>. Dabei handelt es sich um typische Krankheitssymptome, die bei Kindern auftreten. Keines dieser Ereignisse wurde vom Prüfarzt als mit der Burosumab-Behandlung assoziiert eingestuft. Hinzu kommt, dass das Auftreten dieser Ereignisse auch auf die Jahreszeit zurückzuführen sein kann, in der die Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Ereignisse, die der Kategorie <i>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> zuzuordnen sind, traten generell über den Verlauf der 64-wöchigen Behandlungsphase selten auf (Burosumab-Gruppe: n = 10, aktive Kontrollgruppe: n = 2). Zu den dazugehörigen PT zählten <i>Sturz</i> (Burosumab-Gruppe: n = 3; aktive Kontrollgruppe: n = 0) und <i>Prellungen</i> (Burosumab-Gruppe: n = 4; aktive Kontrollgruppe: n = 0), die ebenfalls als nicht mit der Burosumab-</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung assoziiert eingestuft wurden. Möglicherweise deutet das häufigere Auftreten dieser Ereignisse auf eine gesteigerte Aktivität der Kinder unter der Burosumab-Behandlung hin, die sich auch anhand des 6-Minuten-Gehdistanz-Tests in der Studie UX023-CL301 deutlich zeigte.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass die Kinder der Burosumab-Gruppe von einer bekannten, oral verabreichten Therapie auf ein neuartiges Prüfpräparat wechselten, das zudem subkutan verabreicht wird. Die aktive Kontrollgruppe war dagegen bereits über mehrere Jahre – im Durchschnitt 4,31 Jahre (Min.: 0,8 Jahre; Max.: 12 Jahre) – an die orale Substitution mit Phosphat und den damit assoziierten Nebenwirkungen gewöhnt, sodass ein „<i>Underreporting</i>“ von unerwünschten Ereignissen in der aktiven Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend handelte es sich bei den im Burosumab-Arm häufiger aufgetretenen UE entweder um nicht-schwere Hautreaktionen, die charakteristisch für die subkutane Verabreichung eines Proteintherapeutikums sind, oder um typische Erkrankungssymptome bei Kindern bzw. Ereignisse, die i.d.R. mit einer gesteigerten körperlichen Aktivität einhergehen und vom Prüfarzt überwiegend als nicht im kausalen Zusammenhang mit der Burosumab-Behandlung stehend eingestuft wurden.</p> <p>Übereinstimmend mit diesen Erkenntnissen kam der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren 2019-10-01-D-492 zu der</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlussfolgerung, dass sich in der Kategorie Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevante Unterschiede ergeben [4, 12].</p> <p><i>Günstiges Sicherheitsprofil von Burosumab wurde durch die EMA bestätigt und hat sich im Versorgungsalltag seit über 4 Jahren bewährt</i></p> <p>Die EMA stufte das Sicherheitsprofil von Burosumab bereits mit der bedingten Zulassung 2018, basierend auf den Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 sowie einem historischen Vergleich, als positiv ein und verlangte im Rahmen der Auflagen keine weiteren Nachweise, um die Sicherheit von Burosumab bei der Behandlung der XLH zu evaluieren: „<i>The CHMP considers that no measures are necessary to adress any missing safety data in the context of a conditional marketing authorization</i>“ [24].</p> <p>Zwischenzeitlich sind alle Auflagen der bedingten Zulassung erfüllt, sodass Kyowa Kirin bei der EMA die Überführung in eine vollständige Zulassung beantragt hat [3].</p> <p>Die in den Studien beobachtete gute Verträglichkeit von Burosumab ist auch im <i>Real-World-Setting</i> ersichtlich: Innerhalb der vier Jahre seit Marktzulassung haben sich keine Sicherheitssignale oder Sicherheitsbedenken ergeben.</p> <p><i>Schwerwiegende Folgekomplikationen der Phosphatsubstitution</i></p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie sich über die letzten Jahrzehnte gezeigt hat, birgt die Langzeitbehandlung mit oralem Phosphat das Risiko für schwerwiegende Folgekomplikationen [14, 15, 25]. Bedingt wird dies durch die hohen Dosen an oralem Phosphat, die notwendig sind, um zumindest kurzfristig die Serumphosphat-Konzentration zu erhöhen. Die transiente Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration geht mit einer Abnahme der Serumkalzium-Konzentration einher, wodurch die Synthese des Parathormons stimuliert wird und die Ausbildung eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus begünstigt wird [14, 15, 26, 27]. Das bereits durch die XLH-Erkrankung bestehende Risiko zur Ausbildung eines Hyperparathyreoidismus wird dadurch zusätzlich verstärkt [28]. Der Anteil an XLH-Patienten, die unter der Phosphatsubstitution einen Hyperparathyreoidismus entwickeln, ist groß. So wurde anhand einer retrospektiven Analyse über einen Zeitraum von 17 Jahren bei 70 (83,3 %) von 84 XLH-Patienten ein sekundärer (66,7 %) bzw. tertiärer (16,7 %) Hyperparathyreoidismus festgestellt [27]. Ein bestehender Hyperparathyreoidismus selbst kann zu weiteren Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, einer Nephrokalzinose oder sogar zu einer chronischen Nierenerkrankung führen.</p> <p>Im Vergleich dazu stellt Burosumab den ersten Wirkstoff dar, durch den das Therapieziel der XLH, eine Serumphosphat-Konzentration im Normbereich, ohne Sicherheitsbedenken erreicht werden kann. Die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bekanntesten schwerwiegenden Folgekomplikationen einer Phosphatsubstitution bleiben unter der Burosumab-Therapie aus. Die langfristige Stabilisierung der Serumphosphat-Konzentration geht sogar nachweislich mit einer Abnahme der renalen Kalzium-Ausscheidung einher [29]. Dadurch hat die Behandlung mit Burosumab das Potenzial, die Entstehung von Nephrokalzinosen bei XLH-Patienten zu vermeiden.</p> <p>In der Gesamtschau erweist sich Burosumab somit als ein wirksames und sicheres Arzneimittel, dass, im Gegensatz zur Phosphatsubstitution, alle Kriterien für eine sichere Langzeitanwendung bei XLH-Patienten erfüllt.</p>	
<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs. Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten. Diese Einschätzung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Morbiditätspunkten (wie bspw. 6MWT) sowie der Tatsache, dass sich die negativen Effekte</p>	<p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</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.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschließlich in Endpunkten aus der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen zeigen.“</p> <p>„Zusammenfassend gibt es für Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem <i>RSS Total Score</i> von mindestens 2 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung Kyowa Kirin:</p> <p>Die X-chromosomale Hypophosphatämie ist eine schwere genetisch bedingte Multisystemerkrankung, die zu erheblichen Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und im Alltag führt. Bis zur Zulassung von Burosumab im Jahr 2018 war keine spezifische Therapie zur Behandlung von XLH-Patienten verfügbar. Mangels fehlender Alternativen versuchte man daher, den chronischen Phosphatverlust durch eine orale Phosphatgabe zu kompensieren [15, 17]. Dieser historische Therapieansatz hat sich aus Fallberichten und Fallserien abgeleitet; die Wirksamkeit wurde jedoch bisher noch nie einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert.</p> <p>Trotz einer mehrfachen Einnahme von Phosphat am Tag lässt sich der Phosphatverlust bei Kindern mit XLH nicht ausgleichen [16, 30, 31].</p>	<p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität motorische Funktion erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinzu kommt, dass die Phosphatsupplementation die Konzentration an zirkulierendem FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich den renalen Phosphatverlust begünstigt [32]. Für den Großteil der pädiatrischen XLH-Patienten ist die Behandlung mit oralem Phosphat daher unzureichend. Lediglich die Rachitissymptomatik und das Ausmaß der Skelettdeformationen können durch eine Phosphatgabe verbessert werden [14, 15]. Das Auftreten von schwerwiegenden Folgeerscheinungen und die Progression der Erkrankung werden jedoch nicht vermieden [33-37]. Bereits in jungen Jahren leiden die Patienten daher an weitreichenden und schweren Behinderungen [5, 38].</p> <p>Die Phosphatsubstitution ist nicht nur wenig effizient, sondern auch mit schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen assoziiert [27]. Hinzu kommen eine schlechte Compliance aufgrund der mehrfachen Einnahme pro Tag (3-5-mal) und gastrointestinale Beschwerden, die mit der Einnahme von hohen Konzentrationen an oralem Phosphat einhergehen. Daher stellt die Langzeitbehandlung mit Phosphat zusätzlich zu der ausgeprägten Krankheitssymptomatik eine weitere große Belastung für die Patienten dar.</p> <p>Aufgrund der mangelnden Wirksamkeit treten bereits im frühen Kindesalter Skelettdeformationen auf, die mit Knochen- und Gelenkschmerzen sowie einer verminderten Gelenkbeweglichkeit einhergehen und einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben nehmen [5]. Viele Patienten leiden unter funktionellen</p>	<p>röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschränkungen bei Tätigkeiten im Alltag. Zudem können die Patienten die körperlichen und psychischen Belastungen teilweise nur schlecht bewältigen, die vor allem auf Knochenschmerzen, Gelenkerkrankungen mit eingeschränkter Mobilität und Krankenhausaufenthalte zurückzuführen sind und wiederum zu einer unzureichenden Schul- und Berufsausbildung führen können. Die offensichtlichen Fehlbildungen und Gangauffälligkeiten führen immer wieder zu einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag [6]. Insbesondere die Ganganomalien sind erheblich und führen zu einer starken Beeinträchtigung der XLH-Patienten. Charakteristisch bei der XLH ist hierbei der „watschelnde“, breitbeinige Gang, der mit einer deutlich reduzierten Gehgeschwindigkeit einhergeht. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen.</p> <p>Der durch das COMP verliehene <i>Orphan-Drug</i>-Status und das vor der Zulassung von Burosumab durchgeführte Arzneimittelhärtefallprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts unterstreichen den hohen therapeutischen Bedarf und das Fehlen von wirksamen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet [1]. So gehört zu den Voraussetzungen für ein Arzneimittelhärtefallprogramm, dass die Patienten an einer lebensbedrohlichen oder zu schweren Behinderungen führenden Erkrankung leiden, die mit bereits zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erst seit der Markteinführung von Burosumab im Jahr 2018 steht XLH-Patienten eine wirksame Therapie zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf signifikant beeinflusst. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab wurde über mehrere Jahre in einem umfassenden Studienprogramm evaluiert und bestätigt. Grundlage hierfür sind die beiden Phase-II-Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, die Bestandteil der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 waren, sowie die randomisierte aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL301 der Evidenzstufe Ib [7, 16].</p> <p>In allen drei Studien zeigt sich übereinstimmend der positive Effekt von Burosumab auf die Serumphosphat-Homöostase und die „Heilung“ der Rachitis. Durch die spezifische Bindung des im Überschuss vorhandenen FGF23 wird innerhalb kurzer Zeit der Phosphatverlust über die Nieren verhindert und damit die Grundlage für eine ausgewogene Serumphosphat-Homöostase geschaffen. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat führt zu einer verbesserten Mineralisierung der Knochen und wirkt sich signifikant positiv auf den Gesundheitszustand der Patienten aus.</p> <p>Mit der Studie UX023-CL301 liegt zudem direkt vergleichende Evidenz gegenüber dem historischen Therapieansatz aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D vor. Die Daten der Studie belegen eindrucksvoll die Überlegenheit der zielgerichteten Therapie Burosumab gegenüber einer reinen Supplementation mit Phosphat anhand verschiedener</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevanter Endpunkte. So zeigt sich über einen Zeitraum von 64 Wochen neben der Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase und einer „Heilung“ der Rachitis eine signifikante Zunahme des Wachstums und der Mobilität – gemessen anhand des 6MWT –sowie eine Zunahme der Lebensqualität und eine Abnahme der chronischen Schmerzen [16]. Hervorzuheben ist hierbei, dass in der Kontrollgruppe bei keinem dieser Parameter relevante Effekte ersichtlich waren.</p> <p>Langzeitdaten der Studien UX023-CL201 (bis Woche 216) und UX023-CL301 (bis Woche 140) zeigen, dass dieser positive Effekt von Burosumab auf den Gesundheitszustand auch langfristig bestehen bleibt. Über den gesamten Studienverlauf werden unter Burosumab Serumphosphat-Konzentrationen im Normbereich erlangt, das Ausmaß der Rachitis reduziert und die Gehfähigkeit sowie das Wachstum der Patienten gesteigert. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die zu beobachten waren, waren mild oder moderat. Das seltene Auftreten von schweren oder schwerwiegenden UE unterstreicht die Sicherheit der Langzeitanwendung von Burosumab.</p> <p>Hervorzuheben ist zudem, dass unter einer Burosumab-Therapie bei Kindern mit XLH keine Hyperphosphatämien auftreten, sondern die Serumphosphat-Konzentration langfristig im Normbereich gehalten wird. Das Ausbleiben von Hyperphosphatämien hat eine Stabilisierung der Serum-Kalzium-Konzentration zur Folge und reduziert die</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausscheidung von Kalzium über den Urin. Durch diese Eigenschaft hat Burosumab das Potenzial, die Entstehung von Nephrokalzinosen und von ektopischen Mineralisierungen zu verhindern [29].</p> <p>Ein weiterer Vorteil der Burosumab-Behandlung besteht in der Verabreichung: Während orales Phosphat aufgrund der geringen Halbwertszeit 3-5-mal am Tag verabreicht werden muss und häufig gastrointestinale Beschwerden verursacht, wird Burosumab lediglich alle zwei Wochen subkutan verabreicht. Insbesondere bei einer lebenslang benötigten Behandlung werden dadurch die Compliance und die Lebensqualität der Patienten gesteigert [23].</p> <p>Die zielgerichtete Therapie mit Burosumab bietet somit die Möglichkeit, das Leben der Kinder mit XLH signifikant positiv zu verändern, indem es den Krankheitsverlauf im frühen Kindesalter eindämmt und die Entstehung von schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie z. B. Skelettdeformationen verhindert, welche sich letztendlich irreversibel manifestieren.</p> <p>Burosumab ist mittlerweile seit vier Jahren in Deutschland auf dem Markt und hat sich fest im Versorgungsalltag etabliert.</p> <p>In der Zusammenschau ergibt sich für Burosumab nach § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV eine bisher noch nicht erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik (Kleinwuchs, stark eingeschränkte</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gefährigkeit, erhebliche Mobilitäts- und Funktionsstörungen, damit einhergehende starke Schmerzen, geringere Lebensqualität). Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 liegt für Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kindern im Alter von 1–17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

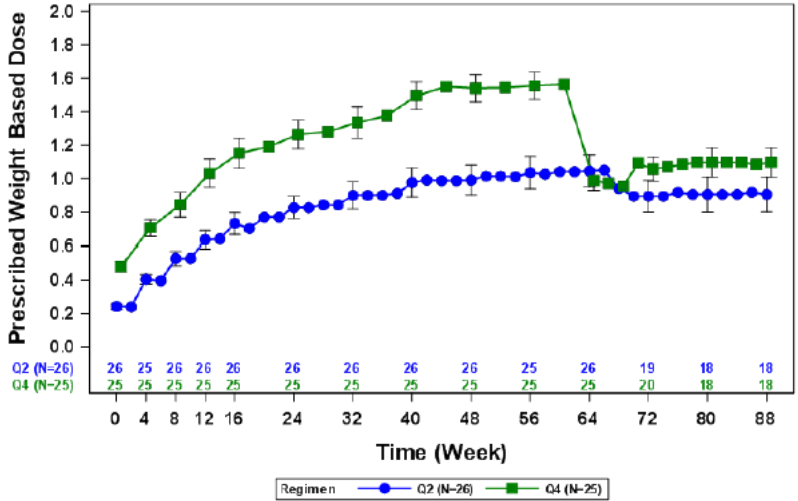
Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

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.4 Zeile 16 ff., S.14 Zeile 17 ff., S.23 Zeile 6 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Dosierung von Burosumab im Interventionsarm äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht (KG) möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg KG.“</p> <p>„Inwieweit diese Diskrepanz [...] Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar.“</p> <p>„Aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der maximal möglichen Dosierung im Interventionsarm wird die Aussagesicherheit der Studie UX023-CL301 als eingeschränkt angesehen“.</p> <p>Erläuterung Kyowa Kirin:</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit 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.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das in der Studie UX023-CL301 eingesetzte Dosierungsschema beruht auf den Erkenntnissen zur Pharmakodynamik der Dosisfindungsstudie UX023-CL201, die Patienten mit XLH im Alter von 5–12 Jahren einschloss. Insgesamt 52 Kinder wurden auf zwei Behandlungsgruppen unterschiedlicher Applikationsintervalle (zweiwöchig (Q2W) und vierwöchig (Q4W)) randomisiert und in jeweils drei Kohorten mit verschiedenen Initialdosen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q2W-Intervall: Startdosis von 0,1/0,2/0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) Burosumab • Q4W-Intervall: Startdosis von 0,2/0,4/0,6 mg/kg KG Burosumab. <p>Ausgehend von diesen Initialwerten konnte die Burosumab-Dosis alle vier Wochen, in Abhängigkeit von der Serumphosphat-Konzentration, bis zu einer maximalen Dosis von 2 mg/kg KG hochtitriert werden. Ziel war es, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (Normbereich: 3,2 mg/dl–6,1 mg/dl) zu erreichen.</p>	<p>UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Während in der Titrationsphase (16 Wochen) die Serumphosphat-Konzentration kontinuierlich anstieg, konnte bereits nach 24 Wochen mit einer Burosumab-Dosis von durchschnittlich 0,8 mg/kg KG ein Plateau erreicht werden (Abb. 1 und Abb. 2).</p>  <p>Abb. 1: Durchschnittliche Burosumab-Dosis pro kg Körpergewicht in der Studie UX023-CL201 (blau: Q2W, grün: Q4W)</p>	

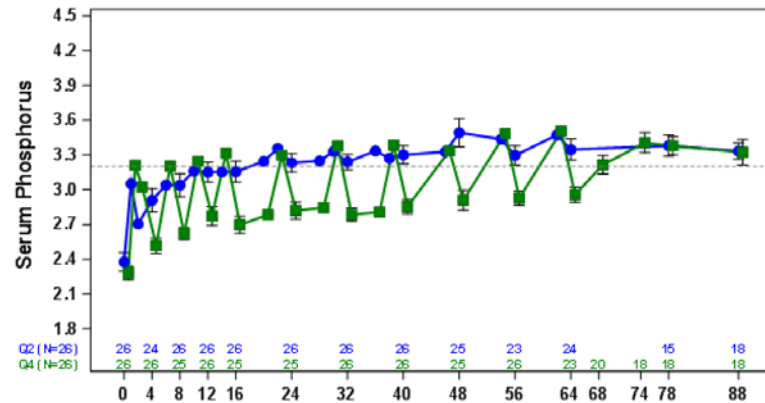


Abb. 2: Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) in der Studie UX023-CL201 (blau: Q2W, grün: Q4W)

Eine durchschnittliche Dosis von bis zu 1,0 mg/kg KG erwies sich im weiteren Verlauf als ausreichend, um die Serumphosphat-Homöostase langfristig wiederherzustellen, eine „Heilung“ der Rachitis zu bewirken und gleichzeitig das Risiko einer Hyperphosphatämie zu reduzieren.

Schwankungen in der Serumphosphat-Konzentration traten lediglich im vierwöchigen Dosisintervall auf, sodass sich das zweiwöchige Dosisintervall insgesamt als sicherer und vorteilhafter für die Langzeitbehandlung herausstellte.

Es lässt sich somit festhalten, dass eine durchschnittliche Burosumab-Dosis von 0,8–1,0 mg/kg KG ausreichend ist, um den chronischen Phosphatverlust zu unterbinden und eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes zu erzielen.

Auf diese pharmakodynamischen Befunde stützt sich das in der Studie UX023-CL301 angewendete Dosierungsschema. Ausgehend

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von einer Startdosis von 0,8 mg/kg KG konnte die Burosumab-Dosis in Abhängigkeit der Serumphosphat-Konzentration individuell um 0,4 mg/kg KG auf bis zu 1,2 mg/kg KG erhöht werden.</p> <p>Im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Studie UX023-CL201 konnte bei der Mehrheit der Studienteilnehmer bereits mit der niedrigen Startdosis (0,8 mg/kg KG) ein ausreichender Anstieg der Serumphosphat-Konzentration und eine damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes erzielt werden. Lediglich 8 der 29 Studienteilnehmer benötigten im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung. Unabhängig davon stellte sich auch bei diesen Studienteilnehmern innerhalb der 64-wöchigen aktiv-kontrollierten Phase eine klinisch relevante Verbesserung der XLH-Symptomatik ein. So wiesen alle 8 Studienteilnehmer zu Woche 64 u. a. eine Abnahme der Rachitis auf. Folglich war über die gesamte Studiendauer eine ausreichende und adäquate Versorgung der Patienten gewährleistet.</p> <p>Gründe die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen, liegen demzufolge nicht vor. Entgegen der Einschätzung des IQWiG</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist die Aussagesicherheit der Studie UX023-CL301 daher weiterhin als hoch einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Aussagesicherheit der Studie UX023-CL301 ist als hoch einzustufen.</p>	
S.5 Zeile 10 ff., Seite 16 Zeile 5 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie merkt das IQWiG Folgendes an:</p> <p>„Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.“</p> <p>„Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20–40 mg/kg/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45–70 mg/kg/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45–70 mg/kg/Tag) erscheint daher relativ hoch.“</p> <p>Erläuterung Kyowa Kirin:</p> <p>Eine einheitliche Standardempfehlung zur Dosierung von oralem Phosphat existiert trotz des jahrelangen Einsatzes in der Behandlung von XLH-Patienten nicht. Die Dosis wird, basierend auf der klinischen Erfahrung des entsprechenden Arztes, patientenindividuell titriert. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Höhe der Phosphat-Dosis. Hierzu zählt die Krankheitsausprägung, das Alter, die Wirksamkeit (Aktivität der Alkalischen Phosphatase, Wachstum, Ausmaß der Rachitis), die Konzentration des Parathormons sowie die Verträglichkeit [14, 15, 25, 26]. Eine weitere Herausforderung in der Dosisfindung stellt das Vermeiden von schwerwiegenden Komplikationen wie Hyperparathyreoidismus, Nephrokalzinose und Nephrolithiasis dar, die zu den bekannten therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Langzeitbehandlung mit Phosphat zählen [14, 15, 26].</p>	<p>Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Die zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie war im Interventionsarm kontraindiziert. Im Kontrollarm erfolgte die Dosierung von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in der Literatur beschriebene Dosisspanne reicht von 30–180 mg/kg an elementarem Phosphor pro Tag und spiegelt die große Variabilität bei der Behandlung von XLH-Patienten wider. Teilweise beruhen diese Angaben jedoch auf Einzelfallbetrachtungen und retrospektiven Analysen, die über 30 Jahre alt sind und folglich nicht den aktuellen wissenschaftlichen Stand abbilden [39-42].</p> <p>Die Phosphatdosis soll auf möglichst viele Einzeldosen am Tag verteilt werden, um Schwankungen in der Serumphosphat-Konzentration zu vermeiden.</p> <p>Da die Dosierungen und auch die Dosierungshäufigkeiten in der klinischen Praxis variieren, erfolgte die Behandlung in der Studie UX023-CL301 nach Ermessen des Prüfarztes für jeden Probanden individuell angepasst. Als Orientierung dienten den Prüfarzten Expertenempfehlungen von <i>Carpenter et al.</i> und <i>Linglart et al.</i> <i>Carpenter et al.</i> empfiehlt zur Behandlung der XLH bei Kindern eine Startdosis von 20–40 mg/kg/Tag, merkt jedoch zusätzlich an, dass im Verlauf der Behandlung ggf. eine Dosiserhöhung oder -absenkung erforderlich ist [15]. <i>Linglart et al.</i> empfiehlt bei</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen eine Startdosis von 35–50 mg/kg/Tag, bei Kindern 45–60 mg/kg/Tag und im Kleinkindsalter, aufgrund des verstärkten Knochenwachstums, 55-70 mg/kg/Tag [25].</p> <p>Die Empfehlungen, die den Prüfarzten in der Studie UX023-CL301 zur Verfügung gestellt wurden, decken sich mit dem <i>Consensus Statement</i> zur Behandlung der XLH, in dem eine Startdosis von 20–60 mg/kg/Tag empfohlen wird [26].</p> <p>Die in der Studie UX023-CL301 verabreichte Phosphatdosis lag durchschnittlich innerhalb des empfohlenen Bereichs (20–60 mg/kg/Tag verteilt auf 3–5 Dosen/Tag) und entspricht folglich der gängigen klinischen Praxis.</p> <p>Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass es sich bei den zuvor aufgeführten Dosierungsempfehlungen lediglich um die Startdosis, nicht aber um die tatsächliche Erhaltungsdosis für die Langzeitbehandlung der XLH handelt. Diese muss über das gesamte Leben, aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren wie z. B. das Wachstum, die Krankheitsschwere, die Nebenwirkungen und die schwerwiegenden Folgekomplikationen, immer wieder individuell durch engmaschiges Monitoren der Patienten angepasst werden.</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>Eine einheitliche Standarddosis lässt sich daher für XLH-Patienten nicht ableiten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das in der Studie UX023-CL301 eingesetzte individuelle Dosierungsschema sich an der gängigen klinischen Praxis orientiert und über den gesamten Studienverlauf eine sichere und adäquate Behandlung der Patienten gewährleistet war.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die in der Studie UX023-CL301 zugrunde gelegten Therapieempfehlungen zur Dosierung des oralen Phosphats entsprechen der gängigen klinischen Praxis.</p>	
S.23, Zeile 3 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>„Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten SUEs und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.“</p> <p>Erläuterung Kyowa Kirin:</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Für die vorgelegte Studie UX023-CL301 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie UX023-CL301 handelt es sich weltweit um die erste prospektive Studie, die die Wirksamkeit von Burosumab gegenüber oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei Kindern mit XLH untersucht. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden und der individuellen und häufigen Dosisanpassungen gewählt, die bei einer oralen Phosphat- und aktivem Vitamin-D-Supplementation aufgrund der mehrfachen Verabreichung pro Tag (3-5-mal) unabdingbar sind [17]. Im Vergleich dazu wird Burosumab lediglich alle zwei Wochen subkutan verabreicht. Eine Verblindung wäre aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung und Dosierung mit einer großen und unzumutbaren Belastung für die pädiatrischen Patienten einhergegangen, die auch ethisch nicht vertretbar gewesen wäre. Hinzu kommt, dass bei der Injektion von Fremdproteinen häufig eine Reaktion an der Injektionsstelle zu beobachten ist. Selbst bei einem doppelblinden Studiendesign hätte der Prüfarzt somit unmittelbar Kenntnis davon gewonnen, welches Kind eine Kochsalzlösung oder eine Burosumab-Lösung erhalten hat.</p>	<p>Die Zulassungspopulation der 13 bis 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 Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.</p> <p>Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m (dies entspricht ca. 62% der zu erwartenden Laufstrecke) zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m (dies entspricht ca. 76% der zu erwartenden Laufstrecke) zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Sicherstellung einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des offenen Studiendesigns wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen. So wurden bei den Endpunkten RGI-C und RSS die Röntgenaufnahmen zentral von unabhängigen Auswertern beurteilt, die gegenüber der Behandlungszuordnung und der Vorbehandlung der Kinder mit XLH verblindet waren. Jede Bewertung wurde in ein elektronisches Datenerfassungssystem eingetragen und elektronisch an eine zentrale Bildgebungseinrichtung übermittelt. Bei dem Endpunkt 6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) und den patientenberichteten Endpunkten kann aufgrund des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wurden einheitliche Schulungen durchgeführt, um die Restunsicherheit möglichst gering zu halten. Zu allen Zeitpunkten fand zudem eine ergebnisunabhängige Berichtserstattung statt. Aufgrund dessen ist trotz des offenen Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse auszugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</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)
	Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report Crysvita (recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23) Treatment of hypophosphataemic rickets. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_BAnz.pdf.
5. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. (2019): FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet journal of rare diseases; 14(1):1-25.
6. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Haeusler G, Ganger R, Raimann A (2020): Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. Gait & Posture; 81:78-84.
7. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, et al. (2022): Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 107(3):813-24.
8. Dharmaraj P, Burren C, Cheung M, Padidela R, Mughal Z, Shaw N, et al. (2019): SUN-525 Burosumab Experience In A UK Adolescent Population. Journal of the Endocrine Society; 3(Supplement_1):SUN-525.
9. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment Report. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Europäische Union (EU). VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES. 2006.
11. European Medicines Agency (EMA) (2022): Structured guidance on the use of extrapolation. [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/structured-guidance-use-extrapolation_en.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf:

- Hypophosphatämie). [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6476/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Burosumab. [Zugriff: 18.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5295/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_TrG.pdf.
 14. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. (2019): Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*; 15(7):435-55.
 15. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011): A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*; 26(7):1381-8.
 16. 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 (London, England)*; 393(10189):2416-27.
 17. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Stand: 03/2016 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176. VERTRAULICH.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009): National Center for Health Statistics: Data Tables: selected percentiles and LMS parameters, selected Z-score values, 1977 NCHS Growth Chart Equations. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: https://www.cdc.gov/growthcharts/data_tables.htm.
 20. American Thoracic Society (ATS) (2002): American Thoracic Society (ATS) Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*; 166:111-7.
 21. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. [Zugriff: 08.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf.
 24. European Medicines Agency (EMA) (2018): Assessment Report Crysvida. [Zugriff: 08.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvida-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 25. 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-R30.

26. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, et al. (2022): Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Endocrinology*;1-19.
27. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. *Bone*; 127:386-92.
28. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P (2020): Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*; 103S:154049.
29. Harada D, Ueyama K, Oriyama K, Ishiura Y, Kashiwagi H, Yamada H, et al. (2021): Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; 34(6):791-8.
30. Schindeler A, Biggin A, Munns CF (2020): Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 11:338.
31. Alikasifoglu A, Unsal Y, Gonc EN, Ozon ZA, Kandemir N, Alikasifoglu M (2021): Long-term effect of conventional phosphate and calcitriol treatment on metabolic recovery and catch-up growth in children with PHEX mutation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; 34(12):1573-84.
32. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. (2010): Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*; 95(11):E352-7.
33. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K, et al. (2021): Musculoskeletal features in adults with X-linked hypophosphatemia: An analysis of clinical trial and survey data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 107(3):e1249-e62.
34. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C, et al. (2021): Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia. *Frontiers in Endocrinology*;1170.
35. Giannini S, Bianchi M, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi M (2021): Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporosis International*; 32(10):1937-49.
36. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ (2020): Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research*; 29(7):1883-93.
37. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. (2019): The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *Journal of the Endocrine Society*; 3(7):1321-34.
38. Uday S, Shaw N, Mughal M, Randell T, Högler W, Santos R, et al. (2021): Monitoring response to conventional treatment in children with XLH: Value of ALP and Rickets Severity Score (RSS) in a real world setting. *Bone*; 151:116025.
39. Petersen DJ, Boniface AM, Schranck FW, Rupich RC, Whyte MP (1992): X-linked hypophosphatemic rickets: A study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*; 7(6):583-97.
40. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE (1980): Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *New England Journal of Medicine*; 303(18):1023-31.

41. Harrell RM, Lyles KW, Harrelson JM, Friedman NE, Drezner MK (1985): Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *The Journal of clinical investigation*; 75(6):1858-68.
42. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M (1991): Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *New England Journal of Medicine*; 325(26):1843-8.

5.2 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita® (Verfahren D-783 und D-784)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</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 die erste kausale Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und erwachsenen Patienten, die ursächlich in den Krankheitsmechanismus eingreift.</p> <p>Die Serumphosphat-Homöostase wird normalisiert und die Mineralisierung gefördert. Nach Einsetzen der Behandlung sind nach kurzer Zeit positive Effekte auf den Gesundheitszustand der Patienten zu beobachten. Die Gehfähigkeit und physische Funktion können gesteigert werden, die Steifheit nimmt ab.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte Rachitissymptomatik (RSS und RGI-C) und Serumphosphat anerkennen</u></p> <p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass die 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 angezweifelt wird. Die Endpunkte werden als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet und in der Konsequenz nicht eingeschlossen.</p> <p>Sowohl der Serumphosphatspiegel als auch die Rachitissymptomatik sind valide Parameter, die Aussagen über das Fortschreiten der Erkrankung und damit den Gesundheitszustand des Patienten zulassen.</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien. Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu 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>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</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)

5.3 Stellungnahme: Dr. Lothar Seefried

Datum	11.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®, 2022-02-01-D-783
Stellungnahme von	Dr. Lothar Seefried

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine genetisch determinierte, lebenslange Erkrankung aufgrund von Varianten im PHEX gen mit konsekutiv erhöhten FGF-23 Spiegeln. Die im klinischen Setting daraus resultierenden Implikationen umfassen eine verminderte renale Phosphatreabsorption und eine verminderte Aktivierung von 1,25OH-Vitamin D₃ durch eine Suppression der 1α-Hydroxylase gesehen. Konsekutiv manifestiert sich die Erkrankung im Kindesalter entsprechend skelettal mit charakteristischen Merkmalen einer Rachitis und die Behandlung der Kinder fokussierte traditionell auf eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D in dem Bewusstsein, dass dies die Gesamtheit der pathophysiologischen Implikationen einer pathologischen FGF-23 Erhöhung nur unzureichend adressieren kann [1].</p> <p>Gleichzeitig ist bei der Therapie für eine gute Annäherung an die physiologischen Verhältnisse insbesondere für Phosphat eine kontinuierliche bzw. möglichst häufige Zufuhr kleiner Dosierungen ideal um unverhältnismäßige Schwankungen der Serumkonzentrationen zu vermeiden [2].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung des therapeutischen FGF-23 Antikörpers Burosumab stand und steht nun eine Therapie zur Verfügung, die am unterliegenden Problem des FGF-23 Exzesses ansetzt. Dadurch gelingt in der klinischen Versorgungssituation eine deutlich bessere und stabilere Einstellung des Mineralstoffwechsels und konsekutiv der Skelettentwicklung. Dies führte in der Zwischenzeit zu einer weitgehenden Etablierung dieser Therapie in der Routineversorgung von Kindern mit XLH [3, 4].</p> <p>Im Zuge des aktuellen Dossiers zur Nutzenbewertung wird abweichend von dieser klinischen Erfahrung auf Grundlage der in Frage gestellten methodischen Vorgehensweise des Herstellers bei den Studien dieser faktisch zweifellos vorhandene Nutzen nicht bestätigt.</p> <p>Aus persönlicher Erfahrung in der Behandlung Patienten mit XLH in allen Altersgruppen einschl. Kindern sollen an dieser Stelle kurz einige für die abschließende Bewertung relevante Aspekte aus der Behandlung- und Patientenperspektive ergänzt werden, um eine balancierte Bewertung zu ermöglichen.</p> <p>Konkret betrifft dies insbesondere folgenden Manifestationen der Erkrankung und deren entsprechende Bewertung im wissenschaftlichen Kontext:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Subgruppen und Rachitis / Rickets Severity Score / RGI-C	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Mobilität und Größenentwicklung 3. Laborparamter	

(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)
	<p>Subgruppen und Rachitis / Rickets Severity Score / RGI-C</p> <p>Ausgehend von den berücksichtigten Studien wird in der Bewertung eine Differenzierung vorgenommen zwischen Patienten im Alter von 1-12 Jahren und mit einem RSS-Score ≥ 2 vs solchen mit einem RSS Score < 2 bzw. Patienten im Alter von 13-17 Jahren. Wengleich dieses Vorgehen auf Grundlage der Datenstruktur operational plausibel erscheinen mag, so ist mit Blick auf den klinischen Alltag zu konstatieren, dass die Vermeidung einer Rachitis in jedem Stadium der Skelettentwicklung und unabhängig von der Schwere der bereits eingetretenen Vorschädigung des Skeletts bestmöglich therapiert bzw. vermieden werden sollte. Dies umso mehr als akute Daten nahelegen, dass selbst bei langjährig gut geführter Substitutionstherapie ein Wechsel auf Burosumab bei älteren, im Durchschnitt > 10 Jahre alten Kindern zu einer Verbesserung der Situation und einer Reduktion des Risikos von Sekundärkomplikationen zu führen scheint [5]</p> <p>Gerade die Rachitis ist als zentrale Determinante für die weitere Skelett- und Knochengesundheit der Betroffenen im</p>	<p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsenenalter anzusehen und insofern sind Kompromisse bei der Behandlungsqualität in diesem Punkt nicht ernsthaft tolerierbar, da sie letztlich massive, lebenslange Konsequenzen für das Leben der Patienten haben [6, 7].</p> <p>Unter diesem Aspekten zeigen die Daten der verfügbaren Studien für alle berücksichtigten Patientengruppen jeweils eine klare Überlegenheit der Behandlung mit Burosumab gegenüber den Vergleichsgruppen bzw. gegenüber der Ausgangssituation [8-10]. Der positive Effekt einer therapeutischen Kontrolle des FGF-23 Exzess mit konsekutiver Normalisierung des Phosphathaushaltes auf die Skelettentwicklung ist damit im Grundsatz unzweifelhaft und es spricht deutlich mehr dafür als dagegen, dass dieser positive Effekt nicht mit dem 13. Geburtstag oder im Falle eines RSS Grenzwertes von 2 egalisiert wird. Der in der Studie für die Kinder von 1-12 Jahren mit einem $RSS \geq 2.0$ in den Augen des Stellungnehmers recht überzeugend belegte Vorteil kann stattdessen bei einer Lesart im Sinne der Patienten auch für die weiteren pädiatrischen Behandlungsgruppen extrapoliert werden [4, 5]. Zudem gibt es auch durchaus aktuelle Daten, die diese Einschätzung stützen (Ward et al. JCEM 2022).</p> <p>In Übereinstimmung damit zeigt auch die klinische Erfahrung letztlich unabhängig vom Ausgangs-RSS und auch im Alter ab 13 Jahren einen fassbaren Vorteil für die Patienten.</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies ist umso bedeutsamer, als gerade im Kontext der Transition im klinischen Alltag regelmäßig die Wichtigkeit einer kontinuierlichen Fortführung einer optimalen Therapie auch im Jugendalter erkennbar wird bzw dann die Defizite einer suboptimalen Behandlung im Jugendalter unmittelbar evident werden [6, 7, 11, 12].</p> <p>Mobilität und Größenentwicklung</p> <p>Die verminderte Körperlängenentwicklung bei Patienten mit XLH ist zu einem gewissen Grad auch als Indikator der Schwere der unterliegenden Rachitis bzw. der Qualität der therapeutischen Kontrolle derselben zu sehen und es wirkt sich in vielerlei Hinsicht auf die Lebensqualität der Patienten aus. Es ist insofern nicht gut nachvollziehbar, warum dieser Parameter in der aktuellen Bewertung nicht mehr als entsprechend patientenrelevant angesehen wird [13].</p> <p>Analog dazu sprechend die verfügbaren Studiendaten zur Verbesserung der Mobilität anhand des 6MWT trotz der zweifelsohne vorhandenen Inhomogenität in das Ausgangswerten</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. 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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>etc. doch recht klar für eine Verbesserung unter der Therapie und einen klaren Nutzen für die Patienten in einem in vielerlei Hinsicht wichtigen und wesentlichen Aspekt der Lebensqualität. Auch hier ist nicht schwer nachvollziehbar, warum dies unter Verweis auf methodische Aspekte nicht berücksichtigt wird.</p>	<p>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> <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/Liegehöhe als z-Score und als Perzentile (Stehhöhe/Liegehöhe, Sitzhöhe) zu Woche 64 erhoben. In der Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 2 Jahre erfasst,</p>

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)
	<p>Laborparameter</p> <p>Der Serumphosphatverlust und vor diesem Hintergrund das therapeutischen Potential der Aufrechterhaltung eines normwertigen Serum-Phosphat Spiegels ist jenseits fehlender Korrelationsdaten sicher nicht zu negieren. Letztlich kann ein adäquater Phosphat Spiegel pathophysiologisch als wesentliche</p>	<p>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 vorgelegt.</p> <p>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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Voraussetzung für die physiologische Mineralisierung des neu gebildeten Knochens im Bereich der Wachstumsfugen gesehen werden und somit als conditio sine qua non um einem Kleinwuchs und schweren Knochendeformationen sowie konsekutiven Mobilitätseinschränkungen und Schmerzen entgegenzuwirken.</p> <p>Gleichzeitig triggert eine fortwährende Hypophosphatämie umfassende reaktive Kompensationsmechanismen die ihrerseits langfristig als Ursache für zahlreiche Sekundärkomplikationen der Erkrankungen angesehen werden können.</p>	<p>Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</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>Anmerkung:</p> <p>In der Zusammenschau der vorhandenen Studiendaten sowie der eigenen Behandlungserfahrung ist nach Einschätzung des Stellungnehmers doch einer sehr deutlicher und vor allem reproduzierbarer Zusatznutzen der Behandlung mit Burosumab gegenüber einer Substitutionstherapie zu erkennen. Insofern erscheint es nicht nachvollziehbar und nicht gerechtfertigt, diesen im klinischen Alltag recht klar fassbaren Zusatznutzen der Antikörperbehandlung gegenüber einer konventionellen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvida wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Substitutionstherapie zu negieren und insofern wäre die klare Bitte und Empfehlung, diese Einschätzung zu reevaluierten und in der Konsequenz auch zu revidieren.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</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.</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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p>

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)
		In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Beck-Nielsen, S.S., et al., *FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity*. Orphanet journal of rare diseases, 2019. **14**(1): p. 1-25.
2. Haffner, D., et al., *Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia*. Nat Rev Nephrol, 2019. **15**(7): p. 435-455.
3. Schindeler, A., A. Biggin, and C.F. Munns, *Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 338.
4. Linglart, A., et al., *Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022. **107**(3): p. 813-824.
5. Harada, D., et al., *Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2021. **34**(6): p. 791-798.
6. Mindler, G.T., et al., *Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia*. Gait & Posture, 2020. **81**: p. 78-84.
7. Mindler, G.T., et al., *Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia*. Frontiers in Endocrinology, 2021: p. 1170.
8. Imel, E.A., et al., *Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2019. **393**(10189): p. 2416-2427.
9. Carpenter, T.O., et al., *Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(21): p. 1987-1998.
10. Linglart, A., et al., *Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2022. **107**(3): p. 813-824.
11. Seefried, L., et al., *Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review*. Osteoporos Int, 2020.
12. Skrinar, A., et al., *The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey*. Journal of the Endocrine Society, 2019. **3**(7): p. 1321-1334.
13. Mäkitie, O., et al., *Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3591-7.

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

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</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. Mai 2022 eine Nutzenbewertung zu Burosumab (Crysvita) von Kyowa Kirin GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Burosumab ist zugelassen zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung sowie bei Erwachsenen. Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte unter Auflagen (conditional approval).</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen sah der G-BA bei seiner letzten Bewertung im Jahr 2020 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Neubewertung legt der G-BA eine Phosphatsubstitution fest.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung für das Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren bzw. 13 bis 17 Jahren. Für beide Teilfragestellungen sieht das Institut einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren erfolgt die Bewertung auf der Basis einer direkt vergleichenden Studie, bei der das IQWiG jedoch nur einzelne negative Effekte bei spezifischen unerwünschten Ereignissen sieht. Für die Kinder zwischen 13 und 17 Jahren liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Der</p>	<p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, u. a. aufgrund der Normalisierung der Knochenmineralisierung sowie der Verbesserung der Rachitissymptomatik.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz unberücksichtigt</p> <p>In der Bewertung schließt das IQWiG unkommentiert einen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für den zentralen Endpunkt Serumphosphat-Konzentration. Gemäß dem Beschluss des G-BA vom 15. April 2021 in der vorliegenden Indikation ist die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches als Therapieziel ein klinisch bedeutsamer Parameter. Dies wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse zur Serumphosphat-Konzentration sollten vom G-BA in seiner Beschlussfassung herangezogen werden.</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>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</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:	

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinder Endokrinologie und-Diabetologie (DGKED eV), Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	<p>Burosumab (Crysvita®)</p> <p>zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung</p> <p>Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-783</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 1341 Version 1.0 vom 28.04.2022</p>
Stellungnahme von	<p>Deutsche Gesellschaft für Kinder Endokrinologie und-Diabetologie (DGKED eV)</p> <p>Prof. Dr. Semler als Sprecher der „Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED“</p> <p>Dr. Dirk Schnabel als Präsident der DGKED und als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“</p> <p>Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)</p> <p>Prof. Dr. Dieter Haffner als Co-Sprecher des „Arbeitskreises Hypophosphatämische Rachitis der GPN und DGKED“</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Einsatz von Burosumab hat die medikamentöse Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer XLH grundlegend verbessert. Die frühere, für die Patienten und Familien im Alltag sehr belastende Therapie mit mehrfach täglichen oralen Phosphatgaben und aktivem Vitamin D, konnte durch eine subkutane Behandlung mit Burosumab alle 2 Wochen ersetzt werden. Hierdurch konnte nicht nur eine sehr viel bessere Adhärenz, sondern auch sehr viel effektivere Behandlung erreicht werden. Die Patienten und Eltern berichten über weniger Knochenschmerzen, bessere körperliche Belastbarkeit in Bezug auf Alltags- und Freizeitaktivitäten und einer allgemeinen Verbesserung der Teilhabe. Darüber hinaus ist diese Therapie im Gegensatz zu der konventionellen Behandlung nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. So zeigen sich unter der konventionellen Therapie häufig gastrointestinale (Bauchschmerzen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit) und nephrologische (Nephrokalzinose, Bluthochdruck) Nebenwirkungen (Haffner D, Nature Reviews Nephrology 2019).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

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.15	<p>1. Patientenpopulationen: Kinder 1–12 Jahre mit einem <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) < 2,0 und Kinder 13–17 Jahre</p> <p>Hinsichtlich der Patienten im Alter von 13–17 Jahre merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Patienten im Alter von 13–17 Jahren wurden nicht in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen. Für diese Patientengruppe liegen somit keine Daten vor.“</p> <p>„In seiner Argumentation bezieht sich der pU ausschließlich auf Ergebnisse zu Burosumab. Eine Beschreibung der Ergebnisse zu Burosumab allein ist jedoch nicht ausreichend. Für die Nutzenbewertung ist immer ein Vergleich mit der zVT erforderlich. Entsprechende Ergebnisse zur zVT legt der pU nicht vor. Somit ist unklar, inwieweit die in der Studie UX023-CL301 für pädiatrische Patienten (mit einem RSS Total Score von mindestens 2) erhaltenen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen. In diese Studie UX023-CL301 wurden Kinder im Alter von 1-12 Jahren eingeschlossen und es 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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse in der Patientenpopulation der 13–17-Jährigen übertragbar sind.“</p> <p>Zu Kindern im Alter von 1–12 Jahre mit einem <i>RSS Total Score</i> < 2,0 äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich pädiatrische Patienten im Alter von 1–12 Jahren und einem <i>RSS Total Score</i> von mindestens 2 eingeschlossen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich in der gleichaltrigen Patientengruppe ein relevanter Anteil an Patienten mit einem <i>RSS Total Score</i> unter 2 befindet. Daten zum Anteil dieser Patientenpopulation legt der pU nicht vor.“</p> <p>„Ein Zusatznutzen ist für diese Patienten daher nicht belegt.“</p> <p>Eine willkürliche Trennung der Altersgruppe 1-17 Jahre erscheint nicht sinnvoll. Die Sicherstellung einer ausreichenden Mineralisierung des Knochens ist während der gesamten Phase des Körperlängenwachstums essentiell. Das Ende des Wachstums variiert individuell und es kann kein Zeitpunkt festgesetzt werden, ab dem das Risiko der Entwicklung einer Rachitis/Osteomalazie im</p>	<p>klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Für 13-17-jährige Jugendliche wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kindes- und Jugendalter nicht mehr besteht. Da die radiologischen Zeichen einer Rachitis bei Jugendlichen geringer ausgeprägt sind, basiert in dieser Altersgruppe die Beurteilung der Effektivität der Behandlung vor allem in der laborchemischen Normalisierung des Knochenumsatzes (alkalische Phosphatase im Serum (ALP)).</p> <p>In Bezug auf die Altersgruppe < 12 Jahre wurde die Effektivität von Burosumab auf die Ausheilung der Rachitis im Rahmen des gesamten Studienprogramms, insbesondere auch in der Studie UX 205 untersucht und belegt.</p> <p>In Bezug auf die Altersgruppe 12-17 Jahre wurde die Effektivität bereits in der CL201-Studie gezeigt (Linglart A, JCEM 2021). Über die Beobachtungszeit von 160 Wochen erreichten von den ursprünglichen Patienten etwa 50% den Altersbereich von 12-17 Jahren. Diese Patienten zeigten ebenfalls eine anhaltende Normalisierung des Knochenumsatzes sowie eine röntgenologische Ausheilung der Rachitis.</p> <p>In dem nationalen XLH-Register der GPN und DGKED (Ewert A, Nieren- und Hochdruckerkrankungen 2022) in dem aktuell (Stand</p>	<p>Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>21. Mai 2022) 93 Kinder und Jugendliche unter Burosumabtherapie prospektiv erfasst sind, befinden sich 28 Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ein Alter von 12 bis 17 Jahren aufwiesen (medianes Alter 13,7 Jahre (Interquartilenabstand 12,3 – 15,2 Jahre). Bei diesen Patienten zeigte sich vor Burosumabtherapie trotz jahrelanger konventioneller Therapie (mediane Behandlungsdauer 10,8 Jahre (Interquartilenabstand 6,6 – 12,2) eine deutlich erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) im Serum (Mittelwert \pm SD: $2,7 \pm 1,2$ SD score) im Sinne einer floriden Rachitis. Diese normalisierte sich bei 80% der Patienten innerhalb des ersten Behandlungsjahres mit Burosumab (ALP nach 12 Monaten: Mittelwert \pm SD: $1,2 \pm 0,9$ SD score, $p < 0,01$) im Sinne einer Ausheilung der Rachitis. Diese <i>Real-World Data</i> belegen die Wirksamkeit der Burosumabtherapie bei Patienten im Alter von 12-17 Jahren.</p>	
S.22	<p>Zum Endpunkt RSS-Score /RGI-C Score</p> <p>Zu den Endpunkten RSS-Score und RGI-C Score merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Nicht eingeschlossen: Veränderung der Rachitis erhoben mittels</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score und RSS, da die Einschätzung dieser Endpunkte allein auf radiologischer Bewertung beruhen. Vom pU wurden keine ausreichenden Nachweise erbracht, dass diese Endpunkte valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte darstellen“</p> <p>Der Schweregrad der Rachitis ist patientenrelevant und wird durch den RSS objektiviert. So sind die radiologischen Anzeichen einer Rachitis mit Achsenfehlstellungen das Korrelat von nicht ausreichend mineralisiertem Knochen („instabiler Knochen“). Höhere RSS-Scores gehen mit stärkeren Beschwerden und skelettalen Folgeschäden (Achsenabweichungen, Arthrose) einher (Linglart A, Endocr Connect. 2014).</p> <p>Die fehlende Stabilität ist die Ursache für die Deformierung der Beinachsen als auch für die skelettalen Schmerzen der Betroffenen. Ein laborchemisches Korrelat der nicht ausreichenden Mineralisierung ist die Erhöhung der ALP im Serum.</p> <p>In den vorgelegten Studien des pU zeigt sich eine Normalisierung der ALP in allen Altersgruppen im Kindes- und Jugendalter.</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p> <p><i>Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

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 Reduktion von Skelettschmerzen zeigt sich an der Zunahme der Mobilität (6 Minuten Gehstreckentest) und ermöglicht den Patienten somit eine bessere Partizipation und Teilhabe im Alltag.</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. 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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D 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>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30	<p>2. Patientenrelevanz des Endpunkts Serumphosphat-Konzentration</p> <p>Zum Endpunkt Serumphosphat merkt das IQWiG folgendes an: „Nicht eingeschlossen: Änderung des Serumphosphatspiegels. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, die geeignet sind eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogat-Marker auf patientenrelevante Endpunkte darzulegen.“</p> <p>Phosphat ist ein essenzieller Bestandteil für viele Vorgänge im Organismus. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Mineralisierung des Knochens. Ein Phosphatmangel führt bei Kindern und Jugendlichen zu einer Rachitis, deren Diagnose über typische radiologische Veränderungen und einer Erhöhung der ALP im Serum gesichert wird (Haffner D, Pediatric Nephrol 2021). Darüber hinaus führt ein Phosphatmangel zu einer Muskelschwäche („Watschelgang“, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit) und einer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsel des Körpers. Daher ist die Normalisierung des Serumphosphatspiegels die</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>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</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: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Voraussetzung für eine Ausheilung der Rachitis und damit verbundenen Besserung der klinischen Beschwerden der Patienten.	
S.22	<p>3. Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergröße</p> <p>Zum Endpunkt Körpergröße äußert sich das IQWiG in der Nutzenbewertung wie folgt:</p> <p>„Ergänzend dargestellt: Körpergröße (erhoben anhand Z-Score): Die Körpergröße hat für die vorliegende Indikation als Therapieziel eine große Bedeutung. Es wird davon ausgegangen, dass sich etwaige Beeinträchtigungen durch verringertes Längenwachstum in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und /oder im Gesundheitszustand widerspiegeln. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.“</p> <p>Ein Kleinwuchs ist mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert und ist bei starker Ausprägung auch als Behinderung (unabhängig von der Ursache) anerkannt und berechtigt für einen entsprechenden Nachteilsausgleich, wobei „Dysproportionen“ und „Verbildungen von Gliedmaßen“ als erschwerende Faktoren bewertet werden. (Versorgungsmedizinverordnung Teil B 18.7; S98 Stand: Mai 2020).</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/Liegegröße als z-Score und als Perzentile (Stehhöhe/Liegegröße, Sitzhöhe) zu Woche 64 erhoben. In der Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 2 Jahre erfasst, wohingegen die Liegegröße 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Kindern die aufgrund einer Wachstumsstörung mit Wachstumshormon behandelt werden und dadurch eine Zunahme der Körperlänge erreichen konnten haben zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei diesen Kindern geführt. Somit bewirkt eine Zunahme der Körperlänge, wie es in der Studie CL201 gezeigt werden konnte, eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder mit XLH.</p>	<p>mit XLH wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p>
S.27	<p>4. 6-Minuten-Gehdistanz-Test</p> <p>Zum Endpunkt 6-Minuten-Gehdistanz-Test äußert sich das IQWiG folgendermaßen:</p> <p>„Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der absoluten Laufstrecke (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter im Burosumab Arm im Vergleich zum Kontrollarm). Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt dabei allerdings bei 2,3 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt als</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. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevant einzustufen. Zudem unterscheiden sich die Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich voneinander. Diese Unterschiede sind trotz Adjustierung in den Auswertungen für u. a. den jeweiligen Wert zu Studienbeginn relevant [...]. Durch diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, ist von einem höheren Steigerungspotenzial in der Gehfähigkeit bei den Kindern im Burosumab-Arm als bei den Kindern im Kontrollarm auszugehen. [...] Insgesamt ergibt sich für die Gehfähigkeit (6MWT) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Die Verbesserung der motorischen Leistungsfähigkeit ist ein entscheidender Faktor, um die Teilhabe der Patienten zu verbessern und ihnen eine vermehrte Selbstständigkeit zu ermöglichen. Der 6-Minuten-Gehstreckentest reflektiert einen wichtigen Aspekt der physischen Alltagsfähigkeiten. Es handelt sich dabei um ein standardisiertes Testverfahren mit altersabhängigen Normwerten. In den durchgeführten Studien zeigte sich eine</p>	<p>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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D 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>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikante Zunahme der 6 Minuten Gehstrecke unter Burosumabtherapie. Diese Verbesserung ist ein Baustein, der die Partizipation der Betroffenen verbessert. Er entsteht durch eine bessere muskuläre Leistungsfähigkeit durch eine verbesserte Phosphatkonzentration in der Muskulatur, sowie durch eine Reduzierung skelettaler Schmerzen und einer besseren Stabilisierung des Knochens aufgrund der unter der Burosumabbehandlung nun ausreichenden Mineralisierung des Knochens.	
S.32/S.33 Tab.14 /15	5. Unerwünschte Ereignisse Hinsichtlich der spezifischen UEs merkt das IQWiG folgendes an: „Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu der Phosphatsubstitution. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Burosumab im Vergleich zur Phosphatsubstitution.“	<u>Nebenwirkungen</u> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i> In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm. <i>Abbruch wegen UEs</i>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs. Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten.“</p> <p>Reaktionen an der Einstichstelle sind bei subcutanen medikamentösen Behandlungen ein relativ häufiges kurzzeitiges Phänomen (Beispiele: Wachstumshormon-/Insulin-Therapie). Sie sind stets reversibel und gehen nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher.</p> <p>Das Ziel der medikamentösen Behandlung ist eine bessere Partizipation der Patienten im Alltag. Damit verbunden sind auch vermehrte soziale Kontakte und damit verbundenes erhöhtes Risiko für „Community acquired“ Infektionen. Auch wenn solche Infektionen die Partizipation der Betroffenen vorübergehend</p>	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, UEs) und Obstipation (PT, UEs) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschränken können, so kann sie auch als Ausdruck einer vermehrten Teilhabe gewertet werden, die durch eine adäquate medizinische Versorgung ermöglicht wird.</p> <p>Das vermehrte Auftreten von Prellungen und Stürzen ist wahrscheinlich Ausdruck dieser vermehrten körperlichen Aktivität und Interaktion mit den Altersgenossen.</p>	
S.8/9	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs. Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von</p>	<p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten. Diese Einschätzung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (wie bspw. 6MWT) sowie der Tatsache, dass sich die negativen Effekte ausschließlich in Endpunkten aus der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen zeigen.“</p> <p>„Zusammenfassend gibt es für Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Dem ist zu widersprechen. Durch die Burosumabtherapie wurde es erstmals möglich, die XLH gezielt zu therapieren (Antikörperblockade des FGF23-Exzesses) und über eine Normalisierung der Phosphathomöostase eine Normalisierung des Knochenstoffwechsels und damit eine Ausheilung der Rachitis zu erreichen. Der Zusatznutzen der Burosumabtherapie ist im</p>	<p>Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zu der konventionellen Therapie damit eindeutig gegeben.</p> <p>Die angeführten Nebenwirkungen sind nicht relevant und sind im Vergleich zu den zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen einer langjährigen konventionellen Therapie vernachlässigbar. So zeigen sich unter der konventionellen Therapie häufig gastrointestinale (Bauchschmerzen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit) und nephrologische (Nephrokalzinose, Bluthochdruck) Nebenwirkungen (Haffner D, Nature Reviews Nephrology 2019).</p>	
S.4, 14, 23	<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Dosierung von Burosumab im Interventionsarm äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab</p>	<p>In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht (KG) möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg KG.“</p> <p>„Inwieweit diese Diskrepanz [...] Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar.“</p> <p>„Aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der maximal möglichen Dosierung im Interventionsarm wird die Aussagesicherheit der Studie UX023-CL301 als eingeschränkt angesehen“.</p> <p>Bei den in dem oben genannten nationalen XLH-Register erfassten 93 Kindern und Jugendlichen lag die mediane Burosumabdosis am Ende des ersten Behandlungsjahres bei 0,8 mg/kg (Interquartilenabstand (0,6 – 1,0) (Ewert A, Nieren- und Hochdruckerkrankungen 2022). Diese unter <i>Real-World</i> Bedingungen verwendeten Dosierungen entsprechen den Vorgaben der Produktinformation und den Ergebnissen der klinischen Studien.</p>	<p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5, 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie merkt das IQWiG Folgendes an:</p> <p>„Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.“</p> <p>„Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20–40 mg/kg/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45–70 mg/kg/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.“</p> <p>„Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45–70 mg/kg/Tag) erscheint daher relativ hoch.“</p> <p>Um eine Wirksamkeit von Burosumab aufzuzeigen, ist es sinnvoll Patienten unter Burosumabbehandlung mit einer Gruppe von Patienten zu vergleichen, deren Phosphat-Dosierung im oberen</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Semler, Dr. Schnabel, Prof. Haffner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosierungsbereich der Leitlinien liegt. Dies wurde durch die Verwendung der europäischen Leitlinie in der vorliegenden Studie gewährleistet. Es zeigt sich also in der genannten Studie eine Überlegenheit von Burosumab sogar im Vergleich zu der relativ höheren Phosphat-Dosis was die höhere Wirksamkeit im Vergleich zur „konventionellen“ Therapie unterstreicht.	

Literaturverzeichnis

Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenbauer D, Santos F, Levchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5. PMID: 31068690; PMCID: PMC7136170.

Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, Padidela R, Van't Hoff W, Gottesman GS, Chen A, Skrinar A, Scott Roberts M, Carpenter TO. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):813-824. doi: 10.1210/clinem/dgab729. PMID: 34636899; PMCID: PMC8851952.

Ewert A, Rehberg M, Schlingmann KP, Kemper M, Derichs U, Patzer L, John-Kroegel U, Metzger H, Staude H, Weitz M, Wühl E, Schaefer F, Freiberg C, Hiort O, Schnabel D, Haffner D. Effects of burosumab treatment on mineral homeostasis in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia: lessons from the German XLH Registry. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 51, Nr. 4/2022, S. 132-133.*

Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, Kamenicky P, Nevoux J, Prié D, Rothenbuhler A, Wicart P, Harvengt P. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014 Mar 14;3(1):R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103. PMID: 24550322; PMCID: PMC3959730.

Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatr Nephrol.* 2021 Dec 15. doi: 10.1007/s00467-021-05328-w. Epub ahead of print. PMID: 34910242.

Versorgungsmedizinverordnung Teil B 18.7; S98 Stand: Mai 2020; [Versorgungsmedizin-Verordnung – VersMedV – Versorgungsmedizinische Grundsätze \(bmas.de\)](https://www.bmas.de/Service/Service-VersMedV)

5.6 Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	<p>Burosumab (Crysvita®)</p> <p>zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung</p> <p>Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-783</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 1341 Version 1.0 vom 28.04.2022</p>
Stellungnahme von	<p>Univ.-Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh</p> <p>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</p> <p>der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital</p> <p>Stiftungsprofessur Kinderendokrinologie und Diabetologie</p> <p>Alexandrinestraße 5, D-44791 Bochum</p> <p>a.richter-unruh@klinikum-bochum.de</p> <p>Fon 0234 509 2898; Fax 0234 509 2894</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu meiner Person:</p> <p>09/2013-06/2018 habe ich die Abteilung für Kinderendokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Münster geleitet. Dort habe bereits im „Compassionate Use“-Programm zwei Kinder mit Burosumab (Crysvita®) behandelt. Seit 07/2018 habe ich eine Stiftungsprofessur Kinderendokrinologie und Diabetologie (analog „W2“) für Varianten der Geschlechtsentwicklung und seltene Erkrankungen in der Kinderendokrinologie inne. Aktuell betreue ich persönlich 22 Betroffene generationsübergreifend aus 6 Familien.</p> <p>Die 2018 von Thomas O. Carpenter im New England Journal of Medicine [1] aus der Studie UX023-CL201 veröffentlichten Daten zeigten die exzellente Wirksamkeit der ersten kausalen Therapie von Phosphatdiabetes und deren Sicherheit. Die 52 im Alter von 5 bis 12 Jahre alten Kinder wurden in 2 Therapiearme aufgeteilt. Die Studie UX023-CL301 [2] wurde nach den 64 Wochen mit nur einem Therapiearm bis zur 160. Woche und dem Abschluss des Wachstums bei den meisten Jugendlichen fortgesetzt.</p> <p>Die Studie UX023-CL301 zeigt die extreme Wirksamkeit der Therapie und die Sicherheit einer Burosumab-Therapie zur Behandlung der XLH</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

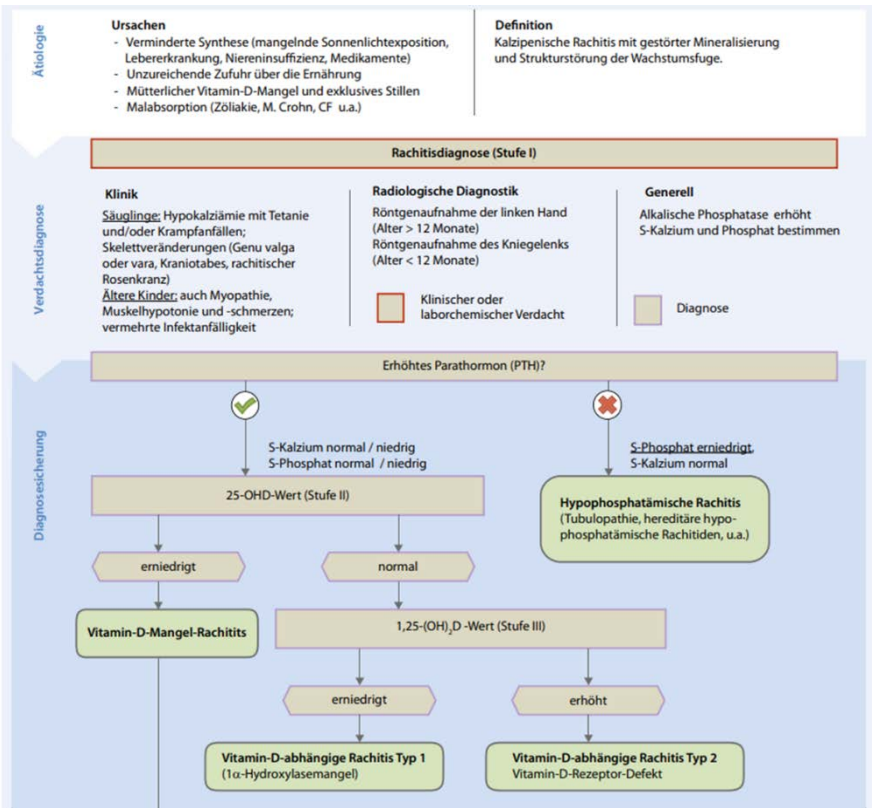
Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Kindern. Diese stellt für die Kinder und Jugendlichen neben einer physiologischen Behandlung mit Ausheilung der Rachitis einen enormen Gewinn an Lebensqualität dar. Anstatt der 4-6-fachen täglichen Gabe des Darm-belasteten Phosphats und zweifacher Gabe eines aktiven Vitamin D erhalten die Kinder und Jugendliche alle 14 Tage eine subkutane Gabe von Burosumab. Unter der konservativen Therapie (Phosphat/Vitamin D) war die Compliance aufgrund der Nebenwirkungen der Medikamente ein großes Problem. Zusätzlich konnten schmerzvolle Operationen zur Wachstumslenkung in der Regel nicht vermieden werden. Ich möchte betonen, dass der Effekt von Burosumab auf den wachsenden Knochen beeindruckend ist. Die O-Beinstellung normalisiert sich zu geraden Beinen ohne die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs.</p>	
<p>Zur Patientenrelevanz des Endpunkts RGI-C/RSS merkt das IQWiG an: „Nicht eingeschlossen: Veränderung der Rachitis erhoben mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und RSS, da die Einschätzung dieser Endpunkte allein auf radiologische Bewertung beruhen. Vom pU wurden keine ausreichenden Nachweise erbracht, dass diese Endpunkte valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte darstellen.“ Anmerkung: Die Rachitis ist eine Erkrankung des wachsenden Knochens mit gestörter Mineralisation und Desorganisation der Wachstumsfugen</p>	<p><i>Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde die Rachitissymptomatik mittels RGI-C-Score (primärer Endpunkt) und mittels Rickets Severity Scale (RSS) als Endpunkt erhoben.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C und des RSS als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen. Daher kann eine Patientenrelevanz nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie mangelnder Mineralisation von Spongiosa und Kortikalis. Klinische Leitsymptome im sind Achsabweichungen (z.B. Knie), Verbiegungen (Diaphysen), Auftreibungen bzw. Becherung der metaphysären Wachstumsfugen, Glockenthorax, rachitischer Rosenkranz, Kyphose, Skoliose, Craniotabes. Der Schweregrad der Rachitis wird in Röntgenbildern erkennbar und ist so objektivier- und vergleichbar. Höhere RSS-Scores gehen mit schweren Verläufen einher.</p> <p>Zur Diagnostik einer Rachitis ist ein Röntgenbild leitliniengerecht notwendig [3].</p>	

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



Nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung wird dann in der klinischen Routine nicht notwendigerweise eine bildgebende Verlaufskontrolle zur Überprüfung der radiologischen Besserung der Rachitis veranlasst. Weitere Röntgenbilder werden zu konkreten orthopädischen Fragestellungen oder klinischen Abweichungen von der

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Norm angefertigt. Bei Verbesserung und Normalisierung der relevanten laborchemischen Parameter vor allem Serumphosphat und der Alkalischen Phosphatase sind routinemäßig keine Röntgenaufnahmen notwendig.</p> <p>Zusammenfassend, der Schweregrad der Rachitis ist patientenrelevant und wird durch den RSS objektiviert. Der RGI-C stellt ebenfalls objektivierbar die Rachitis dar, jedoch fokussiert auf die skelettalen Veränderungen gegenüber des Ausgangszustands. Insofern machen in Studien gezielte Untersuchungen zur Dokumentation der Wirksamkeit eines Medikamentes Sinn.</p>	
<p>Zum Endpunkt Serumphosphat merkt das IQWiG folgendes an: „Nicht eingeschlossen: Änderung des Serumphosphatspiegels. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, die geeignet sind eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogat-Marker auf patientenrelevante Endpunkte darzulegen.“</p> <p>Anmerkung: Als Ursache für den Phosphatverlust über die Niere konnte FGF23 identifiziert werden [4]. Klinisch betrachten wir als Kinderendokrinologen für die Therapieeinstellungen der XLH den Serumphosphat Spiegel, die alkalische Phosphatase und die tubuläre Rückresorption des Phosphats. Primäres Ziel ist die Normalisierung des Knochenstoffwechsel, der sich durch die Messung der Alkalischen Phosphatase beurteilen lässt. Zu berücksichtigen ist, dass die Alkalische</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>Da das Ausmaß einer Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt ergänzend betrachtet. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für den Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL301 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phosphatase grundsätzlich vom Knochenwachstum des sich noch im Körperhöhenwachstum befindlichen Kindes/Jugendlichen abhängig ist.</p> <p>Bei der konservativen Therapie haben wir nicht die Normalisierung des Phosphatspiegels als primäres Therapieziel gesehen, da es durch die Behandlung mit aktiven Vitamin D3 gleichzeitig zu einer Hypercalcämie und damit Hypercalciurie mit dem Risiko der Nephrocalcinose kommen konnte [5].</p> <p>In den Studien UX023-CL2 01 und deren Weiterführung UX023-CL301 wird eindrucksvoll gezeigt, dass sich alle für die Normalisierung des Knochenstoffwechsel wichtigen Parameter (Serumphosphatspiegel, die alkalische Phosphatase und die tubuläre Rückresorption des Phosphats) normalisieren und sich im Normbereich halten.</p>	<p>Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
<p>Endpunkt Körpergröße:</p> <p>In den Studien UX023-CL2 01 und deren Weiterführung UX023-CL301 wird ebenfalls nachgewiesen, dass sich fortwährend über 160 Wochen, bzw. bis zum Verschluss der Wachstumsfugen der Körperhöhen SDS verbessert.</p> <p>Hervorzuheben ist, dass sich bei den von mir betreuten Patienten bei einem Therapiestart mit Burosumab (2-5 Jahre) die Beinfehlstellung in den ersten Jahren der Therapie normalisiert.</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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 vorgelegt.</p> <p>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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p>
<p>Unerwünschte Nebenwirkungen:</p> <p>Reaktionen an der Einstichstelle können bei jedem Medikament auftreten, dass subkutan oder intramuskulär gespritzt wird. In der Regel stellt dies kein Problem dar, insbesondere da der Abstand der Injektionen 2 Wochen beträgt.</p> <p>Es muss hinterfragt werden, ob das häufigere Auftreten von Atemwegsinfekten in der Burosumab-Gruppe als Nebenwirkung zu sehen ist. Hierzu sollte eine gematchte Vergleichsgruppe von Kindern ohne XLH gewählt werden. Durch einen uneingeschränkten Kindergarten- oder Schulbesuch mit engen sozialen Kontakten ist das</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>In der Studie UX023-CL301 zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und dem Kontrollarm.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infektionsrisiko höher als bei durch die Erkrankung eingeschränkten Kindern.</p> <p>Der Anstieg von Prellungen und Stürzen zeigt, dass die Kinder aus der Burosumab-Gruppe aktiver und mutiger gespielt haben und nicht in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt waren. Dies ist als positiv zu bewerten.</p>	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, UEs) und Obstipation (PT, UEs) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p>
<p>Dosierung von Burosumab:</p> <p>Mit einer Dosierung von 0,8 mg/kg KG alle 14 Tage haben regelhaft die Kinder einen Anstieg des Serumphosphats in den Normbereich erreicht. Es wurde keine zu hohen Phosphatwerte gemessen.</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>Zusammenfassend, der Grund einer Stellungnahme ist die getroffene Bewertung,</p> <p>„Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2 Für die Patientengruppe der Kinder im</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Crysvida wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2 liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt. Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit XLH Für die Patientengruppe mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt. Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.“</p> <p>der ich als klinische tätige Ärztin nicht zustimmen kann. Ich kann meine persönlichen Erfahrungen noch nicht mit Studien belegen, hoffe aber, dass sich der Zusatznutzen von Burosumab in Zukunft nachweisen lässt.</p> <p>Die klinische Realität und die Zufriedenheit der Betroffenen spiegeln sich nicht in der Bewertung wieder. Auch bei der deutlichen Differenz der aktuelle Therapiekosten ist eine Bewertung der anfallenden Kosten über die gesamte Gesamtlebensspanne in Gesundheitsbereich durch möglichen Wegfall von Folgeschäden der konservativen Therapie und notwendigen Operationen und Gelenkersatz abzuschätzen.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination bestimmt.</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.</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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Für den Endpunkt Körpergröße (z-score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Richter-Unruh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 relevanten Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und für die 13-17-jährigen Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen eine zu 1- bis 12-jährigen Kindern vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Das Ausmaß des gezeigten Vorteils im Endpunkt 6MWT kann nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, hinsichtlich der Bewertung des Endpunktes 6MWT und der nicht fachinformationskonformen maximal erlaubten Dosiserhöhung von Burosumab. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie UX023-CL301 auch auf XLH Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit XLH mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D in Kombination festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, et al. (2018): Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*, 378(21):1987-1998.
- [2] Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, et al. (2022): Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 107(3):813-24.
- [3] Meissner T, Schnabel D (2012): Handlungsempfehlung nach der Leitlinie Vitamin-D-Mangel-Rachitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 160:487–488
- [4] Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. (2019): FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet journal of rare diseases*; 14(1):1-25.
- [5] Hiort O, Danne t, Wabitsch: *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*, 2. Auflage ISBN 2625-3461 (2020), Kapitel 2.3 Rachitis, Seite 491

5.7 Stellungnahme: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs

Datum	<< 20.05.2022>>
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita) < 18 Jahre/ IQWIG-Bericht Nr. 1341
Stellungnahme von	<<Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Burosumab in der Indikation:</p> <p>Burosumab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).</p> <p>Dossierbewertung A22-12 vom 25.4.2022</p>	
<p>HINTERGRUND</p> <p>Nach Durchsicht der o.g. Nutzenbewertung des Wirkstoffes Burosumab für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie sehen wir die Notwendigkeit für ergänzende Anmerkungen aus der Perspektive derer, die sich im Alltag um diese Patienten bemühen, insbesondere auch was die Behandlung Jugendlicher und Erwachsener anbelangt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>XLH wird durch inaktivierende Mutationen in <i>PHEX</i> (Phosphat-regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chromosom) verursacht und stellt mit einer Prävalenz von 1:20.000 Neugeborenen die häufigste Form der hereditären hypophosphatämischen Rachitis dar. Die namensgebende Hypophosphatämie bei XLH wird durch erhöhte Spiegel des endokrinen Hauptregulators des Phosphathaushalts, Fibroblaste-like Growth Factor 23 (FGF23), verursacht.</p> <p>Viele der Hauptsymptome bei Menschen mit XLH spiegeln die ausgeprägte, chronische Hypophosphatämie wider. Dabei kann auch bei selbem Genotyp zu einer breiten Varianz an Symptomen und Symptomschwere kommen. Generell werden bei XLH skelettale und extrasklettale Symptome beobachtet. Durch die spezifischen Auswirkungen des Phosphat Mangels auf den kindlichen und den adulten Knochen sind die skelettalen Symptome je nach Altersgruppe unterschiedlich:</p> <p>Kinder</p> <p>Ähnlich der nutritiven Rachitis durch Vitamin D oder Kalziummangel kommt es bei XLH zur pathologischen Verbreiterung der Wachstumsfuge und Hemmung der Mineralisation. Diese chronische Phosphatmangelrachitis hindert das Längenwachstum und eine physiologische Beinachsenentwicklung. Die Veränderung der Knochenmineralisation, also Osteomalazie, führt zu einer verminderten mechanischen Resistenz der langen Röhrenknochen. Dadurch sind Deformitäten der unteren Extremität mit dem Gehbeginn, also ab dem 12. Lebensmonat, ist häufig das erste Symptom bei Kindern mit XLH.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etwa 50% der Kinder mit XLH entwickeln auch unter Standardtherapie mit Phosphat und Calcitriol einen Kleinwuchs, der nicht nur teilweise über die Deformitäten der unteren Extremität erklärt werden kann.</p> <p>Erwachsene:</p> <p>Chronische Hypophosphatämie kann unter anderem durch eine verringerte ATP-Synthese und damit einer Reduktion der oxidativen Phosphorylierung zu Schwäche und Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur führen. Klinisch werden meist Muskelschmerzen und -steifheit angegeben, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit XLH auftreten. Die häufig eingeschränkte Mobilität bei Patienten mit XLH ist zusätzlich mit Defiziten in der muskulären Maximal- und Schnellkraft verbunden</p> <p>Sogenannte Pseudofrakturen (chronische, teils asymptomatische Entstehung von sklerosierten Fissuren/Frakturen) stellen ein spezifisches Symptom bei Patienten mit XLH dar, die im Erwachsenenalter eine therapeutische Herausforderung darstellen können. Pseudofrakturen entstehen typischerweise an den langen Röhrenknochen der unteren Extremität und können Jahre bestehen, ohne entsprechend abzuheilen. Während Inzidenzangaben meist traumatischen Frakturen und Pseudofrakturen nicht unterschieden werden, ist von einer deutlichen Mehrheit an Pseudofrakturen auszugehen</p> <p>XLH-assoziierte Enthesiopathien sind Entzündung der Sehnenansätze mit begleitenden Verkalkungen. Der Pathomechanismus ist derzeit noch unklar. Dieses Phänomen tritt im Erwachsenenalter sehr häufig auf und kann mit einer hohen Schmerzbelastung und reduzierten Lebensqualität einhergehen. Bei schwerer Ausprägung drohen Spinalkanalstenosen mit extremen Schmerzen und Lähmungen mit chronischer Schmerzmittelabhängigkeit und Rollstuhlpflichtigkeit.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Enthesiopathien können durch Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung detektiert werden.</p> <p>Die Standardtherapie mit Phosphat (empfohlene Dosis 40-70mg/kg) und Calcitriol (empfohlene Dosis 20-40 ug/kg) führt in etwa der Hälfte der Behandelten zu unerwünschten Nebenwirkungen in Form einer Nephrokalzinose mit Langzeitfolgen.</p> <p>Stickler forderte 1989 in einem weitbeachteten Lancet-Artikel (Stickler and Morgenstern 1989), die medikamentöse Therapie des Phosphatdiabetes grundsätzlich zu überdenken, da die iatrogene Nierenschädigung bei 3 von 52 berichteten Patienten zu einem terminalen Nierenversagen geführt hatte. Die nephrotoxische Wirkung der Standardtherapie mit Phosphat und Calcitriol wurde in zahlreichen Publikationen belegt (Goodyer, Kronick et al. 1987, Verge, Lam et al. 1991, Kooh, Binet et al. 1994, Thabet, Truchina et al. 1994, Seikaly, Browne et al. 1996, Colares Neto, Ide Yamauchi et al. 2019). Eigene Untersuchungen bei ausschließlich mit dieser Standardtherapie behandelten 21 Kindern ergaben in 45% die sonographische Diagnose Nephrokalzinose. Signifikante Differenzen waren auf Phosphatgaben von > 70mg/kg*Tag zurückzuführen, die von den Erstbehandlern über einige Monate verordnet waren.</p> <p>Als Ursache der Nephrokalzinose konnte ein Hyperparathyreoidismus durch kurzzeitig erhöhte Serum-Phosphatkonzentrationen nach Standardtherapie mit oralem Phosphat und Calcitriol nachgewiesen werden (Blydt-Hansen, Tenenhouse et al. 1999, Schmitt and Mehls 2004). Hohe Phosphatwerte im Blut führen zu Organverkalkungen durch Ausfall des Calcium-Phosphat-Produktes.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher wird eine möglichst gleichmäßige Phosphatserumkonzentration durch häufige niedrige P-Einzeldosen angestrebt.</p> <p>Für die orale Phosphatgabe bei Kindern bis 30 kg stehen keine Fertigpräparate, die in dem empfohlenen Dosisintervall von 3-5 ED/Tag gegeben werden können, zur Verfügung. Um die sehr kurzen Wirkspiegel von 60-90 min auszugleichen, werden daher Trinklösungen empfohlen, die als Phosphat-Sandoz ausreichend genau dosiert werden können. Diese Tabletten werden zwar als Nahrungsergänzungsmittel angeboten sind aber nicht rezeptierbar. Alle oralen Phosphatlösungen führen zu gastrointestinalen Beschwerden, die mit der Einnahme von hohen Konzentrationen an oralem Phosphat einhergehen.</p> <p>Das Ziel einer normalen Serumphosphatkonzentration unter der Medikation mit Phosphat bzw. Phosphat mit Calcitriol erhöht das Risiko einer Nephrokalzinose. Demgegenüber ist unter Burosomab eine zusätzliche P-Substitution nicht erforderlich, eine Nephrokalzinose damit vermeidbar, zumindest für die Dauer der bisher durchgeführten Therapie.</p> <p>Weder die Alkalische Phosphatase noch das Serumphosphat zeigten eine Korrelation mit der Calcitriol- bzw. Phosphatgabe. Diese Ergebnisse bestätigen die Vorgehensweise, die Therapie nicht zwangsläufig an der diagnostischen Kontrolle von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat zu adaptieren. Sowohl der primäre Defekt der Osteoblasten (Marie and Glorieux 1981, Xiao, Crenshaw et al. 1998), die isolierte Phosphatrückresorptionsstörung (Tenenhouse, Martel et al. 1995) als auch die zirkulierenden Faktoren, die beide Defekte zu triggern scheinen (Shimada, Muto et al. 2002, Bresler, Bruder et al. 2004, Rowe,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kumagai et al. 2004, Martin, David et al. 2008, Wang, Yoshiko et al. 2008), beeinflussen Alkalische Phosphatase und Serumphosphat, die durch Calcitriol und Phosphat im therapeutischen Zielbereich nicht korrigiert werden können.</p> <p>Längenwachstum:</p> <p>Während die Geburtslänge im Normbereich gesunder Neugeborener liegt, kann die physiologische Wachstumsrate gesunder Kinder in den ersten Lebensjahren nicht erreicht werden Die Erwachsenengröße liegt bei 130 – 160 cm. Die typischen Symptome treten mit Beginn des Laufens auf, wenn es zur Verbiegung der unteren Extremitäten (O-Beine; X-Beine) kommt (Zivicnjak, Schnabel et al. 2011). Krankheitsspezifische Wachstumskurven von Patienten vor Einführung der Antikörpertherapie bestätigen die Reduktion der Körperlänge von durchschnittlich ca. 1,5-2 SDS ab dem gehfähigen Alter (Mao, Carpenter et al. 2020).</p> <p>Durch einen Beginn der konventionellen Therapie im Säuglingsalter im Vergleich zu späteren Therapiebeginn konnte eine moderate Verbesserung des Längenwachstums erzielt werden, jedoch unter Persistenz von Rachitiszeichen (Makitie, Doria et al. 2003). Unter Burosumab konnten im Vergleich zu der konventionellen Therapie über 160 Wochen ein Zugewinn von 0,35 SDS gezeigt werden (Linglart and Briot 2021).</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</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit XLH wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>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 Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D gezeigt, dessen klinische Bedeutung aufgrund der Größenordnung des gezeigten Unterschiedes unklar ist.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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.14	<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Dosierung von Burosumab im Interventionsarm äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht (KG) möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg KG.“</p> <p>„Inwieweit diese Diskrepanz [...] Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar.“</p> <p>Stellungnahme NetsOs:</p> <p>Die therapiebedingte Nebenwirkung einer Nephrokalzinose wird wie oben beschrieben durch rezidivierende Hyperphosphatämien ausgelöst. Da bei Anwendung von Burosumab ohne zusätzliche orale Phosphatsubstitution erst nach 2-3 Monaten ein steady state erlangt wird, ist die niedrigste Burosumabdosis, die zur Ausheilung der Rachitis führt, anzustreben.</p>	<p>In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.</p>

Stellungnehmer:Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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.16	<p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie merkt das IQWiG Folgendes an:</p> <p>„Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.“</p> <p>„Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20–40 mg/kg/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45–70 mg/kg/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.“</p> <p>„Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45–70 mg/kg/Tag) erscheint daher relativ hoch.“</p> <p>Stellungnahme NetsOs:</p> <p>Die differenten Leitlinien von 20–40 mg/kg/Tag in 2–5 geteilten täglichen Dosen (USA) und 45–70 mg/kg/Tag in 3–4 geteilten täglichen Dosen sind nicht durch randomisierte Studien belegt. Klinische Beobachtungen der amerikanischen Arbeitsgruppe um Gunnar Stickler (Stickler and Morgenstern 1989), bei 3 von 52</p>	<p>Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Die zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie war im Interventionsarm kontraindiziert. Im Kontrollarm erfolgte die Dosierung von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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>Patienten mit einem terminalen Nierenversagen, führten zu einer unterschiedlichen Risikoeinschätzung. Die nephrotoxische Wirkung der Standardtherapie mit Phosphat (Goodyer, Kronick et al. 1987, Verge, Lam et al. 1991, Kooh, Binet et al. 1994, Thabet, Truchina et al. 1994) ist auf regelmäßig über Stunden nach Phosphatgabe auftretende Phasen mit massiver Erhöhung des Serum-PTH zurückzuführen. Die Phosphatdosis soll auf möglichst viele Einzeldosen am Tag verteilt werden, um Schwankungen in der Serumphosphat-Konzentration zu vermeiden. Um die sehr kurzen P-Wirkspiegel von 60-90 min auszugleichen, werden daher Trinklösungen verwendet, die aber mit gastrointestinalen Nebenwirkungen und hohen Anforderungen an die Therapieadhärenz verbunden sind.</p> <p>Entsprechend ist die verwendete Dosierung in der Studie als adäquat einzustufen.</p>	

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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)
S23	<p>Anmerkung: „Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten SUEs und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.“</p> <p>Stellungnahme NetsOs: Eine Verblindung beider Therapiegruppen ist nicht vertretbar, da Burosumab als Kurzinfusion, jedoch die Standardtherapie oral verabreicht wird. Während eine Kurzinfusion eines Plazebopräparates denkbar aber ethisch fragwürdig erscheint, ist davon auszugehen, dass die Patienten die Gabe von P-Lösungen mit den regelmäßig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen von einem Plazebo ohne diese Nebenwirkungen unterscheiden können.</p> <p>Für den Endpunkt Röntgenbefund (RSS nach Thacher) ist eine Interobserver-Korrelation der Ergebnisse für alle Beobachterpaare bei 0,84 oder höher und die Intraobserver-Korrelation betrug für</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Für die vorgelegte Studie UX023-CL301 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht.</p> <p>Die Zulassungspopulation der 13 bis 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 Patientinnen und Patienten im Alter von 13-17 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen anwendbar sind.</p> <p>In der Studie UX023-CL301 war eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. Inwieweit sich daraus Auswirkungen auf die in der Studie UX023-CL301 beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ergeben, bleibt unklar.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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>jeden Beobachter 0,89 oder höher publiziert. Die Untersucher waren für die Beurteilung verblindet.</p>	<p>Des Weiteren bestehen Unterschiede in der 6MWT-Distanz zu Baseline zwischen den Studienarmen. Während Kinder im Burosumab-Arm zu Baseline 366 m (dies entspricht ca. 62% der zu erwartenden Laufstrecke) zurücklegten, absolvierten die Kinder der Kontrollgruppe 451 m (dies entspricht ca. 76% der zu erwartenden Laufstrecke) zu Baseline. Zwar wurde diese Variable als Kovariate im Modell berücksichtigt, inwiefern der Unterschied durch diese Adjustierung jedoch ausgeglichen werden kann ist unklar. Der festgestellte Vorteil für Burosumab in der 6MWT-Distanz zu Woche 64 ist deshalb mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

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)

Literaturverzeichnis

Automatische Updates der Zitationen sind deaktiviert. Um das Literaturverzeichnis anzuzeigen, klicken Sie auf Aktualisieren im Zotero-Reiter.

Blydt-Hansen, T. D., H. S. Tenenhouse and P. Goodyer (1999). "PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia." *Pediatr Nephrol* **13**(7): 607-611.

Bresler, D., J. Bruder, K. Mohnike, W. D. Fraser and P. S. Rowe (2004). "Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets." *J Endocrinol* **183**(3): R1-9.

Colares Neto, G. P., F. Ide Yamauchi, R. Hueb Baroni, M. de Andrade Bianchi, A. Cavalanti Gomes, M. C. Chammas and R. Matsunaga Martin (2019). "Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors." *J Endocr Soc* **3**(5): 1053-1061.

Goodyer, P. R., J. B. Kronick, S. Jequier, T. M. Reade and C. R. Scriver (1987). "Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets." *J Pediatr* **111**(5): 700-704.

Kooh, S. W., A. Binet and A. Daneman (1994). "Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth." *Clin Invest Med* **17**(2): 123-130.

Linglart, A. and K. Briot (2021). "X-linked hypophosphatemia, a genetic and treatable cause of rickets!" *Arch Pediatr* **28**(7): 587.

Makitie, O., A. Doria, S. W. Kooh, W. G. Cole, A. Daneman and E. Sochett (2003). "Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets." *J Clin Endocrinol Metab* **88**(8): 3591-3597.

Mao, M., T. O. Carpenter, M. P. Whyte, A. Skrinar, C. Y. Chen, J. San Martin and A. D. Rogol (2020). "Growth Curves for Children with X-linked Hypophosphatemia." *J Clin Endocrinol Metab* **105**(10).

Marie, P. J. and F. H. Glorieux (1981). "Histomorphometric study of bone remodeling in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets." *Metab Bone Dis Relat Res* **3**(1): 31-38.

Martin, A., V. David, J. S. Laurence, P. M. Schwarz, E. M. Lafer, A. M. Hedge and P. S. Rowe (2008). "Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP." *Endocrinology* **149**(4): 1757-1772.

Rowe, P. S., Y. Kumagai, G. Gutierrez, I. R. Garrett, R. Blacher, D. Rosen, J. Cundy, S. Navvab, D. Chen, M. K. Drezner, L. D. Quarles and G. R. Mundy (2004). "MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin." *Bone* **34**(2): 303-319.

Schmitt, C. P. and O. Mehls (2004). "The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets." *Pediatr Nephrol* **19**(5): 473-477.

Seikaly, M., R. Browne and M. Baum (1996). "Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia." *Pediatrics* **97**(1): 91-93.

Shimada, T., T. Muto, I. Urakawa, T. Yoneya, Y. Yamazaki, K. Okawa, Y. Takeuchi, T. Fujita, S. Fukumoto and T. Yamashita (2002). "Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo." *Endocrinology* **143**(8): 3179-3182.

Stickler, G. B. and B. Z. Morgenstern (1989). "Hypophosphataemic rickets: final height and clinical symptoms in adults." *Lancet* **2**(8668): 902-905.

- Tenenhouse, H. S., J. Martel, J. Biber and H. Murer (1995). "Effect of P(i) restriction on renal Na(+)-P(i) cotransporter mRNA and immunoreactive protein in X-linked Hyp mice." Am J Physiol **268**(6 Pt 2): F1062-1069.
- Thabet, M. A., O. Truchina and J. C. Chan (1994). "X-linked hypophosphatemia: molecular biology and treatment controversies." Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi **35**(3): 180-187.
- Verge, C. F., A. Lam, J. M. Simpson, C. T. Cowell, N. J. Howard and M. Silink (1991). "Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets." N Engl J Med **325**(26): 1843-1848.
- Wang, H., Y. Yoshiko, R. Yamamoto, T. Minamizaki, K. Kozai, K. Tanne, J. E. Aubin and N. Maeda (2008). "Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro." J Bone Miner Res **23**(6): 939-948.
- Xiao, Z. S., M. Crenshaw, R. Guo, T. Nesbitt, M. K. Drezner and L. D. Quarles (1998). "Intrinsic mineralization defect in Hyp mouse osteoblasts." Am J Physiol **275**(4 Pt 1): E700-708.
- Zivicnjak, M., D. Schnabel, H. Staude, G. Even, M. Marx, R. Beetz, M. Holder, H. Billing, D. C. Fischer, W. Rabl, M. Schumacher, O. Hiort, D. Haffner, E. Hypophosphatemic Rickets Study Group of the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische and N. Gesellschaft fur Padiatrische (2011). "Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion." J Clin Endocrinol Metab **96**(12): E2097-2105.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Burosumab (D-783)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 07. Juni 2022

von 12:00 Uhr bis 13:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Herr Dr. Klisch

Frau Dr. Katzenmaier

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

Herr Prof. Dr. Semler (nicht zugeschaltet)

Herr Dr. Schnabel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN):**

Herr Prof. Dr. Haffner

Angemeldete Teilnehmende für die **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum (RUB):**

Frau Prof. Dr. Richter-Unruh

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO):**

Herr Prof. Dr. Mohnike

Frau Prof. Dr. Siggelkow (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik – KLH:**

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer heutigen mündlichen Anhörung nach § 35a SGB V! Ich möchte mich zunächst bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht teilnehmen. Deshalb vertrete ich ihn.

Unsere Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und in einem zweiten Anwendungsgebiet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Erwachsenen. Es handelt sich hier um ein Orphan, eine Neubewertung, weil der Umsatz dieses Medikaments die Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat. Wir haben es formal mit zwei Anhörungen zu tun, und zwar zu den Stellungnahmen des IQWiG vom 26. April bzw. 28. April 2022. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin, die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, die DGKED, und zwar nur zu D-783, Frau Professor Dr. Siggelkow für Netzwerk seltene Osteopathien, NetsOs, die Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Frau Professor Dr. Richter-Unruh für D-783, Herr Dr. Lothar Seefried, Herr Professor Dr. Oheim für das Anwendungsgebiet bei Erwachsenen, des Weiteren der BPI sowie der vfa.

Wie Sie wissen, führen wir bei einer solchen Anhörung Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Teilnehmer formal festzustellen, was ich hiermit tun möchte. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Dr. Klisch und Frau Dr. Katzenmaier zugeschaltet, von der DGKED Herr Dr. Schnabel, für die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, GPN, Herr Professor Dr. Haffner, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum Frau Professor Dr. Richter-Unruh, von der Deutschen Gesellschaft für Osteologie Herr Professor Dr. Mohnike,

(Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich vertrete auch die NetsOs in der Pädiatrie!)

von der Klinischen Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH Herr Dr. Seefried, vom Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf Herr Professor Dr. Oheim, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BPI, Herr Dr. Wilken sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wir beginnen die Anhörung stets mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das Eingangsstatement? – Herr Dr. Döß, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, in der Anhörung zu Burosumab nach Überschreiten der 50-Millionen-Hürde in der Kinder- und Erwachsenenindikation unsere Sichtweise vor dem Gremium darlegen zu können. Ich möchte noch einmal – das ist heute bereits zum vierten Mal – auf die Erkrankung XLH eingehen und den hohen medizinischen Bedarf für diese innovative Therapieoption, Crysvida, herausstellen. XLH, die X-chromosomale Hypophosphatämie, ist eine von Geburt an vorhandene seltene Knochenstoffwechselerkrankung, die sich in der Regel etwa ab dem zweiten Lebensjahr bei den Betroffenen bemerkbar macht. Durch die fortschreitende Knochenerweichung, also die Osteomalazie, kommt es zu schwerwiegenden Fehlbildungen des Knochenbaus insbesondere bei den betroffenen Kindern, wenn wir die Indikation der unter 18-Jährigen betrachten. Das sind zum Beispiel ausgeprägte O- oder X-Bein-Fehlstellungen und damit einhergehend im Kinder- und Jugendalter eine Rachitis als Leitsymptom dieser seltenen Erkrankung. Im Erwachsenenalter wird die Rachitis von der Osteomalazie als Leitsymptom abgelöst. Das heißt, in verschiedenen

Lebensabschnitten kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen dieser Knochenerkrankung und dadurch folgerichtig zu unterschiedlichen Symptomatiken der XLH. Allen gemeinsam ist der zugrunde liegende Phosphatmangel, der auch durch eine Supplementation mit oralem Phosphat nicht wirklich behoben werden kann. Das liegt am krankheitsauslösenden Mechanismus, eine Überexpression eines Eiweißes, nämlich des sogenannten FGF23, welches die Phosphatausscheidung in den Nieren dramatisch erhöht. Burosumab bindet an dieses krankheitsauslösende Agens, das FGF23, neutralisiert dessen Aktivität bei der Phosphatausscheidung, sodass sich wieder ein normaler Phosphatserumspiegel aufbaut und damit der Mangel an Phosphat gestoppt wird.

Unter der unzureichenden Therapie mit Phosphat kommt es jedoch meistens zu keiner Erreichung der Therapieziele und dadurch in den allermeisten Fällen auch zu einer stetigen Verschlechterung des Krankheitszustandes der Betroffenen. Dies kann in vielen Fällen in einer schweren Behinderung enden.

Ich betone all das noch einmal, weil es sich hierbei um eine seltene Erkrankung handelt und Crystiva weltweit als Medikament für die Behandlung dieses seltenen Leidens durch die Zulassungsbehörden anerkannt ist. Auch die Überschreitung einer gesetzten Umsatzschwelle ändert leider nichts an diesem Zustand. Die Betroffenen selber erleiden stark ausgeprägte Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, weitere Knochendeformation und müssen sich oft langwierigen und schmerzhaften Korrekturoperationen unterziehen, meist sogar mehrfach in ihrem Leben.

Wie bereits erwähnt, eine Therapie mit einem Supplement wie Phosphat ändert wenig bis gar nichts am Gesundheitszustand. Eine höhergradige Evidenz für den Einsatz von Phosphat fehlte in der Vergangenheit völlig. Ich gehe deswegen im Folgenden auf die frühe Nutzenbewertung des IQWiG insbesondere in der pädiatrischen Indikation ein.

Zum Ersten, die Unterteilung der Altersgruppe 1 bis 17 Jahre des IQWiG in verschiedene Subpopulationen, wie dargestellt. Die EMA hat mehrfach betont, dass eine Übertragung von Ergebnissen in der Population der 1- bis 12-Jährigen auf die adoleszente Population gerechtfertigt ist. Die 64-Wochen-Daten insbesondere der 301-Studie, die hier bewertet wurde, zeigen das eindeutig, ebenso auch Ergebnisse der Verlängerungsphasen der vorhergehenden Studie, nämlich der 201-Studie, bei der insbesondere 11 Patienten über 160 Wochen behandelt wurden und in die adoleszente Phase übergegangen sind. Die Übertragung von Ergebnissen aus der Phosphatgruppe, wie vom IQWiG angemerkt, wird an der Überlegenheit von Burosumab nichts ändern. Die Weiterführung einer unterlegenen Therapie über einen 64-Wochen-Zeitraum hinaus wie in der 301-Studie wäre durch keine Ethikkommission der Welt genehmigt worden. Insofern hat sich die Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung aus Sicht der EMA folgerichtig ergeben. Im Übrigen ist aus unserer Sicht der weitere Versuch, die Population auf einen RSS – einen Rickets Severity Score – $> 2,0$ zu beschränken, nicht angemessen, da die Rachitis als objektivierbarer Parameter gewählt wurde, der als Stellvertreter für eine Knochenerkrankung hergenommen wurde. Die Existenz weiterer Manifestationen einer Knochenerkrankung ist damit nicht ausgeschlossen und als Diagnose- und Symptomparameter ebenso zu berücksichtigen und entsprechend zu therapieren. In diesem Kontext betone ich, dass die EMA in der Zwischenzeit alle Bedingungen des Conditional Approval als erfüllt anerkannt hat und die vollständige Zulassung durch den Zulassungsinhaber beantragt ist.

Zum Zweiten möchten wir darauf hinweisen, dass der G-BA bereits zweimal in der Indikation die Anerkennung der Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße anerkannt hat und den primären Endpunkt, das Erreichen eines Serumphosphatspiegels, als Leitparameter der Therapie der XLH dargestellt hat. Ich zitiere aus dem letzten Beschluss: „Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich ... ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab“ gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Daten haben sich nicht geändert. Der G-BA hat daraus einen Zusatznutzen für Burosumab abgeleitet. Die Situation nach vier Jahren Burosumab in der Versorgung der pädiatrischen Patienten zeigt eindeutig, dass die Betroffenen in hohem Maße profitieren und weder die Therapie abbrechen noch sonstige Sicherheitshinweise über das in den Studien gezeigte Maß auftreten. Der zusätzliche Nutzen ist in der Versorgungswirklichkeit angekommen und sollte unseres Erachtens so gewürdigt werden.

Ich komme zum dritten Punkt. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen der Grade 1 und 2 wird vom IQWiG herangezogen, um der Therapie mit Crysvida einen Hinweis für einen beträchtlichen Schaden zu attestieren, was parallel nicht zu einem geringeren Nutzen in der Gesamtschau führt. Ich möchte das insofern kommentieren, als bei jeder Subkutanapplikation diese unerwünschten Ereignisse natürlich auftreten. Das hat noch keinen Betroffenen abgehalten, teils lebensnotwendige Therapien anzuwenden. Dieser Punkt ist heute nicht zum ersten Mal unter der Bewertung. Der G-BA hat das bereits in seinen beiden vorhergehenden Beschlüssen in der Kinderindikation als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens klassifiziert. Auch die Bewertung der anderen SOC und PT in diesem Kontext sind ein Ausdruck der verbesserten Mobilität und der sozialen Teilhabe der pädiatrischen Patienten. Es kann sein, dass ein Kind hinfällt, weil es nach draußen geht und mit Gleichaltrigen mitspielen kann, weil es eine entsprechende Verbesserung in der Therapie hat. All das spiegelt unseres Erachtens den Wert und den Zusatznutzen der Therapie mit Crysvida wider.

Zum vierten Punkt, der Nichtberücksichtigung der Phase-III-Studie in der Erwachsenenindikation. Wir haben im Dossier und auch in unserer Stellungnahme sehr klar und eindeutig dargelegt, warum Best Supportive Care, BSC, die richtige Vergleichstherapie ist. 98,3 Prozent der erwachsenen Studienpopulation in der 303-Studie sprechen nicht innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsupplementation an, im Gegenteil. Bei Weiterführung der Therapie ergeben sich Verschlechterungen, zum Beispiel weitere Frakturen, Pseudofrakturen der großen Knochen, Nephrokalzinosen, ektopische Mineralisierung, die dazu geführt haben, dass diese Patienten gerade in diese Studie eingeschlossen wurden. Selbst mit dem Hinweis des IQWiG, dass eine Verschlechterung unter einer Therapie kein Beleg für deren Unwirksamkeit sei, sehen wir hier zumindest einen Widerspruch zu einigen Beschlüssen des G-BA, wie er in der Vergangenheit gemacht wurde. Zum Beispiel wird zum Wirkstoff Bimekizumab, dem Verfahren 719, ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht“. Die Möglichkeiten, die in einer Therapie mit Burosumab stecken, zum Beispiel Heilung von Knochenbrüchen, ist hier ohne schwere Operation möglich. Das ist ein Meilenstein in der Behandlung der XLH.

Wir haben in unserer Stellungnahme diese und noch weitere Punkte adressiert, insbesondere die Patientenrelevanz der radiologischen Endpunkte, des Serumphosphatspiegels, der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße im Falle der Kinder, die vom G-BA ausdrücklich als solches klassifiziert wurden.

In der Gesamtschau plädieren wir für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie der betroffenen Patienten mit Crysvida, da diese Behandlung endlich den Betroffenen ihre Lebensqualität zurückgibt, die sie vorher nicht erreichen konnten. Burosumab ist weltweit in der Behandlung der XLH im Einsatz und ist heute als Therapiestandard für die Behandlung anerkannt. Wir arbeiten weiter an der Generierung von Evidenz im Therapiegebiet, was unser klares Commitment hier noch einmal aufzeigt, die betroffenen Patienten auf ihrem Weg in ein normales Leben weiter zu unterstützen.

Wir freuen uns nun auf die weitere Beantwortung von Fragen aus dem Gremium. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe an die Kliniker zwei Fragen, zunächst zum Anwendungsgebiet A – darauf ist Herr Dr. Döß auch eingegangen –: Welche Rachitisschwere, gemessen anhand des RS-Scores, weisen Kinder und

Jugendliche mit XLH durchschnittlich auf? Wie ist der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der vorliegenden Rachitisschwere einzuschätzen? Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet B – darauf ist Herr Dr. Döb auch eingegangen – würde mich von den Klinikern interessieren: Wie werden symptomatische Erwachsene mit XLH in der klinischen Praxis in der Realität behandelt? – Wer von den Klinikern könnte die erste Frage beantworten? – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Die Rachitis fällt in der Regel durch ein fehlendes Laufen oder, wenn das Laufen im zweiten Lebensjahr beginnt, durch eine zunehmende Beinachsenfehlstellung auf, einfach weil der Knochen ein weicher Knochen ist, weil es ein Missverhältnis zwischen Kalzium und Phosphat gibt. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt fallen diese Kinder klinisch auf. Dann erfolgt ein Röntgenbild, entweder ein konventionelles nur der linken Hand oder, wenn man den Score ermitteln will, eine Röntgenaufnahme des rechten Knies. Da ist es in Abhängigkeit vom Diagnosealter so, dass der Score bis zu seiner maximalen Ausprägung von 10 verändert sein kann. Die Studien konnten zeigen – wir konnten es auch im klinischen Alltag sehen –, dass sich unter der Burosumab-Therapie die Mineralisation am Skelettsystem und der Score sukzessive verändert haben, bis zu einer Nahezu-Ausheilung etwa nach einem Jahr. Den Knochen des behandelten Patienten können Sie nach einem Jahr Burosumab in seiner Knochenstruktur von jemandem, dessen Knochen völlig gesund sind, kaum noch unterscheiden.

Vielleicht noch zu der Studie. Es wurde auf den Score von 2 hingewiesen. Man muss wissen, dass die meisten Patienten im Kinder- oder Jugendalter diagnostiziert werden, je später, desto schlechter ist der RSS. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, hatten ein mittleres Alter von 8 Jahren; die Zahl kenne ich nicht ganz genau. Sie waren im Alter von 8 Jahren im Mittel schon sechs Jahre auf konventioneller Therapie. Das heißt, sie hatten die ursprüngliche Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D. Trotz dieser mehrjährigen Therapie war bei Einschluss in die Studie immer noch eine erhebliche Mineralisationsstörung indiziert, an dem RSS nachweisbar. Es gab ein paar Patienten, die noch schlimmer waren als mit einem Score von 2. Hier hat man den Cut-off gesetzt und gesagt: Wir nehmen 2. So ergab sich der. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Schnabel. – Herr Professor Mohnike, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich kann mich im Grunde genommen den Ausführungen von Herrn Schnabel anschließen. Ich will nur noch einen Aspekt hinzufügen. 50 Prozent der Kinder werden dadurch, dass es ein dominantes Krankheitsbild ist, über die Familie erkannt. Das heißt, wir erkennen sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt, teilweise mit 3 oder 6 Monaten. Wir wollen verhindern, dass der Rachitis-Score überhaupt eintritt. Wir sehen an der Hand oder am Knie Zeichen. Wenn man frühzeitig beginnt, kann man im Prinzip den Rachitis-Score von 3 oder 4 verhindern.

Der andere Aspekt, den ich in der Stellungnahme von NetsOs gebracht habe, ist noch nicht zur Sprache gekommen, sollte jedoch später zur Sprache kommen. Das sind die Nebenwirkungen der Standardtherapie. Sie sind meines Erachtens zentral. Man sollte im Prinzip berücksichtigen, dass bereits Ende der 80er-Jahre im „Lancet“ von Gunnar Stickler berichtet wurde, dass man fast auf die Standardtherapie verzichten muss, weil die hohe Gefährdung einer Nephrokalzinose unter der Standardtherapie entsteht. Was ich damit sagen will: Abgesehen vom Aspekt des Rachitis-Scores ist es ganz wichtig, zu wissen, dass die Standardtherapie eine sehr schlechte Möglichkeit ist, diesen Kindern zu helfen. Jeder, der mit solchen Kindern zu tun hat – ich habe in meinem Leben über 35 Kinder und Jugendliche über Jahre begleitet –, der weiß, er muss sich immer darum bemühen, die Nephrokalzinose zu verhindern. Oft lässt sie sich mit der Standardtherapie nicht verhindern. Das ist beim Burosumab offensichtlich nicht der Fall.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Von den Klinikern hat sich noch Herr Dr. Seefried gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Vielen Dank. – Ganz kurz nur, um aufzuzeigen, was die Kollegen aus der Pädiatrie schon erwähnt haben. Tatsächlich ist der Rickets Severity Score bei den Kindern im Wesentlichen nicht eine Frage der Erkrankungsschwere, sondern vielmehr eine Frage des Diagnosealters. Das heißt, je früher man diagnostiziert, umso weniger schwer ist die Erkrankung. Wenn man die Diagnose spät stellt, wird es schwieriger.

Damit möchte ich die zweite Frage aufgreifen, die Sie in den Raum gestellt haben: wie die Therapie bei den Erwachsenen aussieht. Ich behandle präferenziell Erwachsene. Zum einen ist das von der medikamentösen Seite im Prinzip ein Best Supportive Care in der Abwägung der Symptomatik, die man durch die Substitution in der Zeit vor Burosumab zu adressieren versucht hat, die Schmerzen zu limitieren, die Steifigkeit zu adressieren, gleichzeitig balanciert mit der Verträglichkeit. Denn die Phosphatsubstitution ist nur begrenzt verträglich und vor allem langfristig eine nur schwer aufrechtzuerhaltende Therapie. Das heißt, am Ende des Tages gibt es keine standardisierte Behandlung, sondern das wird sehr individualisiert gehandhabt. Ein zweiter Aspekt ist die Frage der Notwendigkeit chirurgischer Interventionen. Das ist im Prinzip eine direkte Resultierende aus der Qualität der Versorgung im Kindesalter. Es ist entscheidend und wichtig, dass wir die Patienten schon im Kindesalter bestmöglich behandeln, um im Prinzip Folgeschäden im Erwachsenenalter zu vermeiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Von den Klinikern hat sich weiterhin Herr Professor Oheim gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Ich wollte auf Ihre Frage eingehen, wie sich aus meiner Sicht die Versorgungslage bei den Erwachsenen darstellt. Das ist ein buntes Bild. Wir sehen in der Regel nur die Symptomatischen, weil nur die zu uns kommen. Wir können gar nicht genau sagen, wie viele das sind. Sie sind zwischen 20 und 60 Jahre alt und haben davor das letzte Mal bezüglich des Phosphatdiabetes einen Kliniker vor einem Jahr bzw. vor 30 Jahren gesehen. Die kommen komplett ohne Medikation. Manche kommen mit absurd hohen Phosphatdosen, die sie noch aus der Kindheit mitschleppen. Es gibt welche, die es in reduzierter Dosierung haben. Es gibt welche, die nur Vitamin D bekommen. Es gibt welche, die haben nur aktives Vitamin D. Das ist ein sehr buntes Bild. Wir haben sehr viel dazugelernt, was die Pathophysiologie dieser Erkrankung angeht. Uns ist ganz wichtig und sehr klar, dass der Ausgleich des Phosphatverlustes zeitlebens wichtig ist. Nichtsdestotrotz war früher die Sichtweise eher so, dass das im Wachstum ganz besonders wichtig ist. Wenn die Wachstumsfugen geschlossen und die Beine einigermaßen gerade waren, dann war gut, dann musste man nicht mehr so genau darauf achten. Man muss sich vor Augen halten, dass die konventionelle Therapie mehrfache Dosierung bedeutet, jeden Tag, 365 Tage mit phosphataktivem Vitamin D. Vor allem die Patienten können das irgendwann nicht mehr durchhalten. Es gibt ganz wenige, die es konsequent über die Jahre schaffen, das halbwegs zeitgerecht einzunehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Nun hat sich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist unabhängig vom RS-Score bei Kindern die Therapie so früh wie möglich anzusetzen. Habe ich das richtig verstanden? Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie Patienten mit einem RSS < 2 ausgeschlossen? Meine dritte Frage richtet sich an die Kliniker. Was ist mit den Patienten über 12? Dazu haben wir keine Daten. Können die Ergebnisse auf die Jugendlichen übertragen werden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer von den Klinikern möchte antworten? – Herr Haffner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): In den Studien ist es so gewesen, dass das Einschlusskriterium „bis 12 Jahre“ war. Warum der Rickets Severity Score über 2 gewählt wurde, kann die Firma

besser beantworten. Ich kann dazu nur sagen, dass die jugendlichen Patienten auf die Behandlung sehr gut ansprechen. Wir haben eine Register- und Observationsstudie laufen zwischen der Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Es sind mittlerweile 111 Patienten eingeschlossen. Davon hatten bei Therapiebeginn 28 Patienten ein Alter über 12 Jahre. Diese Patienten haben auf die Behandlung wunderbar angesprochen, haben eine komplette Normalisierung der alkalischen Phosphatase innerhalb von einem Jahr als Marker für die Aktivität der Rachitis gezeigt und haben eine deutliche Verbesserung der Phosphatspiegel. In der klinischen Praxis, außerhalb der Studie, haben wir das untersucht. Das funktioniert wunderbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Dazu hat sich Herr Dr. Schnabel gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Anzustreben ist diese Therapie schon im ersten Lebensjahr. Es gibt Studien von vor mindestens 15 Jahren einer Kollegin aus Finnland – das wurde nachfolgend bestätigt –, dass, je früher man die Substitutionstherapie einführt – damals hatte man nur die konventionelle Therapie; das gilt natürlich insbesondere für die Burosumab-Therapie –, umso eher normalisiert man den Knochenstoffwechsel, umso besser sind das Längenwachstum und die Mineralisation des Knochens. Von daher ist unbedingt anzustreben, dass man im ersten Lebensjahr beginnt. Die klinischen Studien mit Burosumab laufen bereits. In der Vergangenheit konnten wir an der konventionellen Therapie sehen, dass das frühe Einsetzen einer Therapie eine deutliche Verbesserung des Outcomes auf die Endgröße und auch auf die Knochenstruktur hat.

Warum hat man das Alter 12 Jahre für diese Studie gewählt? Das könnte damit zusammenhängen, dass ab einer bestimmten Altersgruppe, nämlich mit dem Eintritt in die Pubertät, Sexualhormone als zusätzlicher Confounder auf die Knochenmineralisation einen Einfluss nehmen könnten. Nachdem man die Wirkung von Burosumab sauber prüfen wollte und nicht die zusätzliche Wirkung der Sexualhormone, hat man initial wahrscheinlich dieses Alter gewählt. Das war klinisch und wissenschaftlich gut durchdacht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Döb, bitte schön.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich würde diese Frage von Frau Bickel an den Kollegen Maessen aus der Medizin weiterleiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Maessen, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Vielen Dank für das Wort. – Wenn man die Veränderung der Rachitis als primären Endpunkt anschaut, muss man etwas haben, was man messen kann. Patienten mit einem sehr niedrigen RS-Score verbessern sich sicherlich auch in ihrer Knochensituation; denn der RSS stellt nicht die gesamte knöcherne Belastung dar. Um eine Studie objektivierbar zu machen, ist das eine sinnvolle Maßnahme. Ich weise gerne darauf hin, dass sich im Rahmen der Zulassungsstudie 301, über die wir sprechen, bei sehr vielen Patienten der RSS innerhalb der ersten 40 Wochen auf einen Bereich von 1,5 oder 1,0 entwickelt hat und sich danach, zum Datenschnitt in der Woche 64, bei dieser Gruppe weiterhin Verbesserungen ergeben haben. Die Frage, die letzten Endes dahintersteht, lautet: Kann man diese Ergebnisse auf Patienten mit einem RSS < 2 übertragen? Ich denke, das wird nicht nur von uns als pharmazeutischem Unternehmer so gesehen, sondern das wird sicherlich auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur so gesehen, die in ihrem Label keine Einschränkung auf einen RSS-Wert gemacht hat. Im Übrigen haben wir zu diesem Thema schon in den Vorverfahren gesprochen. Das ist an dieser Stelle nicht weiter erörtert worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Frau Bickel, Sie sind wieder dran.

Frau Bickel: Es geht mir um die Frage des Therapiestandards bei Kindern. Habe ich das richtig verstanden, dass da auf jeden Fall eine Phosphatsubstitution gemacht wird? Dann im Vergleich zu Erwachsenen: Was mich wirklich wundert, ist, dass bei Erwachsenen keine

Phosphat- und Vitamin-D-Substitution erlaubt war. Kann mir das ein Kliniker, aber auch der pharmazeutische Unternehmer erklären? – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer macht das von den Klinikern? – Bitte schön, Herr Professor Mohnike.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Es gibt zum Beispiel beim Phosphat eine intestinale Nebenwirkung. Die Kinder und auch die Jugendlichen haben Durchfall durch das Phosphat. Es ist einfach so, dass die Jugendlichen nicht mehr so compliant sind. Es ist viel schwieriger. Wir haben es im Vergleich gesehen, als wir auf das Burosumab umgestellt haben. Man würde annehmen, eine orale Therapie wird von Kindern bevorzugt. Aber das ist in keiner Weise so. Die Infusionstherapie war deutlich höher. Keines der Kinder oder Jugendlichen, denen wir das im Verlauf angeboten haben, wäre auf die Therapie mit Phosphat und Calcitriol zurückgegangen.

Ich hoffe, ich habe das verständlich erläutert. Es gibt noch so viele Dinge zu sagen. Zum Beispiel kann man für Kinder mit einem Gewicht unter 30 kg das Reducto sehr schwer dosieren. Es hat 500 mg Phosphor. Wenn wir die Dosis von 50 mg bis 70 mg nicht überschreiten wollen, kann man das im Prinzip mit dem Standardphosphat überhaupt nicht erreichen. Das ist ein Aspekt, der noch gar nicht zum Tragen gekommen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Ich würde gerne die Notwendigkeit des Phosphats erläutern und wie hilflos wir waren, bis es die Möglichkeit der gezielten Therapie gab. Ich bringe gern das Beispiel mit dem defekten Kühlwasserschlauch Ihres Autos, wenn Sie auf der Rückreise von Italien nach Deutschland sind. Was machen Sie, wenn Sie keine italienische Werkstatt anlaufen wollen? Sie können alle zwei Stunden anhalten und das Kühlwasser auffüllen. Dann werden Sie schon irgendwie bis nach Bayern kommen. Bei der Behandlung des Phosphatdiabetes war es so, dass man bis 1980 gar keine richtig gute Therapie hatte. Seitdem wusste man, man gibt Phosphat, verteilt auf mehrere Portionen am Tag. Man darf nicht zu viel geben, sonst gibt es gleich Durchfall und Bauchschmerzen, und das Phosphat hat den Körper verlassen. Man versucht, neben dem Phosphatangebot ein Vehikel zu geben, nämlich das aktive Vitamin D, mit dem das angebotene Phosphat aus dem Darm aufgenommen werden sollte. Das hat man versucht. Aber da das aktive Vitamin D nicht nur das Phosphat aufnimmt, sondern auch Kalzium, führte das nicht selten dazu, dass im Blut nicht nur der Phosphatspiegel anstieg, fern von Normalwerten, sondern auch das Kalzium. Kalziumüberschuss im Blut, vermehrte Kalziumausscheidung über den Urin führt zu Verkalkungen an der Niere. Herr Mohnike hat es schon gesagt: Es ist eine zum Teil insuffiziente Therapie. Man bekam keine Normalisierung des Knochenstoffwechsels zum Beispiel am RS-Score oder an einem Feinparameter wie der alkalischen Phosphatase. Auch wenn man das Phosphat und das aktive Vitamin D hochkurbelte, erreichte man nie einen Serumphosphatspiegel, der einigermaßen im Normbereich ist. Es braucht für einen festen Knochen ein ganz festes Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat. Wenn der eine Player, nämlich das Phosphat, immer niedrig ist, dann habe ich einen schlecht mineralisierten, weichen Knochen, der zu Deformierungen führt.

Wir haben diese Therapie bei den Patienten in der Regel bis zum Schluss der Wachstumsfugen durchgeführt. Dann musste man abwägen: Setzen wir diese Therapie fort oder nicht? Profitieren diese Patienten überhaupt noch von dieser insuffizienten Therapie, oder ist später eher die Toxizität insbesondere von dem aktiven Vitamin D im Vordergrund? Deswegen gab es 2019 ein Konsensuspapier, an dem einige Teilnehmer mitgearbeitet haben, wo man gesagt hat: Eine Behandlung im Erwachsenenalter mit der konventionellen Therapie sollten nur die Patienten erfahren – um sie vor weiteren Toxizitäten durch die konventionelle Therapie zu schützen –, die Knochenschmerzen oder Knochenfrakturen oder Zahnprobleme haben. Man sollte überlegen, diese Patienten im Erwachsenenalter mit deutlich niedrigeren Dosen als im

Kindes- und Jugendalter zu behandeln. Von daher ist das, was Herr Oheim und Herr Seefried gesehen haben, dass Patienten zum Teil jahrelang gar nichts mehr bekamen, ganz verständlich. Wir wollten nicht, dass diese Patienten mit der Therapie eine Toxizität der Nieren bekommen und dann vielleicht dialysepflichtig werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schnabel. – Frau Professorin Richter-Unruh, bitte.

Frau Prof. Dr. Richter-Unruh (RUB): Ganz herzlichen Dank. – Ich möchte persönliche Erfahrungen ergänzen, die in den Studien überhaupt nicht wiedergegeben werden können. Ich betreue seit über 20 Jahren Patienten mit Phosphatdiabetes. In der Regel haben sie eine operative Wachstumslenkung erfahren. Irgendwann haben fast alle Jugendlichen Marknägel, damit sie überhaupt gerade Beine haben. Ich kann per Fotodokumentation nachweisen, dass zumindest bei drei kleinen Patienten, bei denen wir im ersten Lebensjahr mit Burosumab angefangen haben, sich die Beine von selbst begradigt haben. Es ist keine Wachstumslenkung notwendig. Die Kinder haben gerade Beine, sind deutlich größer und holen im Wachstum wunderbar auf. Das ist klinische Erfahrung. Die Compliance der kleinen Patienten ist sehr gut. Die Kinder und Jugendlichen nehmen gerne ihren Piks alle zwei Wochen, wenn sie nicht jeden Tag bis zu sechs Tabletten nehmen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professorin Richter-Unruh. – Frau Bickel hat noch den pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Herr Dr. Döb, bitte.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Es war die Frage zum RSS < 2. Diese Frage würde ich gerne an Herrn Maessen weiterleiten.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich glaube, Frau Bickel wollte sich noch über die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den Erwachsenen mit uns austauschen, warum da kein Phosphat gegeben wird. Als die Studie in den Kinderschuhen war und losgetreten wurde, hat man sich angeschaut, welche Therapieoptionen allgemeiner Standard sind, welche davon evidenzbasiert sind. Dazu gehört die Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei Erwachsenen gerade nicht. Das hat viele Gründe, von denen wir ein paar schon gehört haben. Die Verträglichkeit über die Lebensdauer ist schlecht. Die Population in der Studie deutet darauf hin, weil diese Patienten bis auf zwei über Jahre, im Durchschnitt über 15, 16 Jahre, orales Phosphat gehabt haben und sich dennoch in einem skelettalen Zustand befunden haben, der es ihnen als Option aufgezeigt hat, in einer klinischen Studie weiterbehandelt zu werden. Dazu kommt – das darf man nicht vergessen; das hat Herr Döb am Anfang schon kurz erwähnt –, wenn man Phosphat gibt, setzt man einen Mechanismus in Gang, in dem sekundär der FGF23-Spiegel weiter erhöht wird und den Phosphatverlustmechanismus an der Niere weiter befördert. Alles in allem: Da ist die Umsetzung einer Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D sicherlich nicht sachgerecht. Ich kann mir nicht vorstellen, dass eine Ethikkommission das so hätte durchgehen lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Nun erhält Herr Professor Haffner, ein Kliniker, das Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): In klinischen Studien wird ein primärer Endpunkt genutzt, der möglichst repräsentativ ist und der mathematisch analysierbar und reproduzierbar ist. Das mit dem Rickets Severity Score war verblindet gewesen. Es gab noch einen anderen Score, den Global Impression Score, der sehr gut das Maß der Beindeformitäten berücksichtigt. Auch da gab es eine deutliche Besserung. Ich war in der Behandlung der Patienten immer hin- und hergerissen. Die Patienten, die compliant oder, wie man heute sagt, adhärent waren, hatten in der Regel nicht ganz so schlimme Beindeformitäten, hatten in der Regel aber ihre Nephrokalzinose. Deswegen hatten die immer die Obergrenze 50 mg pro kg Körpergewicht elementaren Phosphor oder, wenn überhaupt, vielleicht 80 mg genommen. Ich muss gestehen, die Patienten, die am Ende ein bisschen besser mit ihren Beinen waren, haben immer einen Preis dafür bezahlt, und zwar durch eine Nephrokalzinose. Wir Pädiater müssen

aufpassen. Ich sage immer: Wenn Sie mich in zehn Jahren in der Fußgängerzone sehen, werden Sie eventuell auf mich schimpfen, weil Sie langfristig Ihre Nebenwirkung haben und schon lange nicht mehr bei mir in der Betreuung sind. Es ist bei uns ein großes Problem: Können wir es tolerieren, eine Therapie durchzuführen, die zwar etwas hilft, aber Nebenwirkungen hat?

Das deutsche Register wird schon seit Jahrzehnten geführt, Herr Schnabel und ich koordinieren es. Von knapp 100 Kindern und Jugendlichen, die von Spezialisten mit der konventionellen Behandlung betreut wurden, hatten im Alter von 12 Jahren 40 Prozent eine Nephrokalzinose, und 35 Prozent haben schon Osteotomien benötigt. Das heißt, die konventionelle Therapie ist insuffizient. Wir sprechen von „konventioneller“ Therapie; sie war die einzige, die wir hatten. Insofern ist „konventionell“ ein Euphemismus. Die Therapie war insuffizient, die Adhärenz war reduziert. Die Jugendlichen haben gesagt: „Ich mache das nicht mehr mit. Ich habe Bauchschmerzen. Was wollt ihr von mir?“ Wir wussten, dass etwa bei der Hälfte der Patienten eine Nephrokalzinose entsteht. Wir wussten nicht: Was ist langfristig mit denen? Müssen sie mit 50 oder 60 Jahren dialysiert werden? Was machen wir dann überhaupt? Für die Patienten sind die Beindeformitäten und die Knochenschmerzen das Entscheidende.

Nach dem Rickets Severity Score kräht für die Patienten kein Hahn; die interessiert das nicht. Es interessiert uns Ärzte als Surrogatparameter für die Rachitis in der klinischen Studie. Die Patienten haben Beindeformitäten, Knochenschmerzen und können nicht gut laufen. Jeder von uns, der schon einmal Schmerzen gehabt hat, weiß, wie einen Schmerzen zermürben können. Ich war am Anfang der Therapie etwas skeptisch gegenübergestanden. Ich habe an den Zulassungsstudien nicht teilgenommen. Ich muss sagen: Die Kinder sind wie verändert. Sie sind ein Wirbelwind, wie man es sich normalerweise vorstellt. Man denkt: Die watscheln hier herein; das ist der normale Zustand dieses Kindes. Aber mit der neuen Therapie weiß man, was die Kinder draufhaben. Es ist eine große Freude, zu sehen, wie die Kinder endlich an ihrem Leben teilhaben können. Das ist schlecht in Zahlen zu fassen, aber das ist der klinische Eindruck. Wenn man die Eltern fragen würde, ob sie zurück zur konventionellen Therapie wollten, wüsste ich nicht, was man sich alles anhören müsste. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike noch einmal.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Eine kurze Ergänzung zur Nephrokalzinose. Das hört sich theoretisch an. Ich hatte schon auf den „Lancet“-Artikel von Gunnar Stickler hingewiesen. Das ist in den USA die Koryphäe gewesen. Er hat als Erster berichtet, dass von den 50 Kindern und Jugendlichen 3 tatsächlich dialysepflichtig wurden und teilweise schwerste hypertone Krisen gehabt haben. Wir sprechen bei der Nephrokalzinose nicht von einem sonografischen Phänomen, sondern von einer klinisch schrecklichen Tragödie für die betroffenen Menschen, die mit der Standardtherapie bisher immer riskiert wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mohnike. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich habe das richtig verstanden, dass im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution, so wie sie die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, nicht regelhaft gegeben ist? Hierzu bräuchte ich eine Bestätigung. Der pU hat Phosphat und Vitamin D ausgeschlossen. – Zurück zu den Kindern. Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehstrecke?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Zu Ihrer ersten Frage haben Herr Professor Oheim und Herr Professor Haffner mit dem Daumen nach oben gezeigt, dass Frau Bickel das also richtig verstanden hat. Somit ist das verbalisiert. – Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Es wurde nach der Therapie der Erwachsenen gefragt. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es keine Standardtherapie gibt. Das sind individuelle Therapien. Das Einzige, was wir in der konventionellen Therapie zur Verfügung haben, ist

aktives Vitamin D und Phosphat, das im Erwachsenenalter, wenn, dann eher niedrig dosiert gegeben wird. Es ist auch nicht richtig, dass man sagt: Erwachsene bekommen kein Phosphat. Wenn wir symptomatische Patienten haben, wenn wir entsprechende Laborveränderungen haben, dann ist das das Einzige, was wir vor Burosumab zur Verfügung hatten. Das ist eine individuelle Entscheidung. Die Therapie ist in aller Regel deutlich niedriger dosiert als bei den Kindern. Es gibt keine Empfehlung im Sinne von „alle Erwachsenen“. Bei Kindern im Wachstumsalter ist klar, dass man, um die Rachitis, um die Deformitäten zu vermeiden, die konventionelle Therapie konsequent durchführen sollte, mit Blick auf die möglichen Nebenwirkungen. Eine Empfehlung in dieser Klarheit, in dieser Dauer gibt es bei Erwachsenen auf gar keinen Fall. Denn da müssen wir die Toxizität viel mehr im Auge haben, und die Wirkung ist ohnehin begrenzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich kann bestätigen, dass wir keine standardisierte Therapie für die Erwachsenen haben. Das macht es für Studienzwecke im Prinzip unmöglich, eine Vergleichstherapie für alle festzulegen. Wir müssen für den Patienten die Therapie individuell zurechtschneiden. Das bedeutet aber auch, die erwachsenen Patienten brauchen durchaus eine Therapie. Die Mehrheit der Patienten, die ich kenne – ich kenne ungefähr 100 –, bedürfen einer gewissen Therapie. Die ist deutlich niedriger dosiert, bezogen auf das Körpergewicht, als das bei den Kindern der Fall ist. Trotzdem haben sie einen Therapiebedarf. Man muss sie balancieren, wie gesagt, individuell adjustiert. Man kann nicht die Aussage stehen lassen: Erwachsene brauchen in der Regel keine Therapie. Der überwiegende Teil der Patienten, die im Erwachsenenalter zu uns kommen – natürlich sind das die, die symptomatisch sind; wir wissen nicht, wie viele Leute zu Hause sind und keiner Therapie bedürfen –, bedürfen einer Therapie, auch um Komplikationen zu vermeiden, um die Looser'schen Umbauzonen, die Demineralisierungen zu vermeiden, um Schmerzen zu vermeiden, um Steifigkeit zu limitieren. Das heißt, die pauschale Aussage, Frau Bickel, die unterschwellig durchklang, Erwachsene bedürfen in der Regel keiner Therapie, können wir so sicher nicht stehen lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Nun hat sich Frau Preukschat vom IQWiG gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich möchte auf die Standardtherapie für Erwachsene in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, zu sprechen kommen. Das ist für uns ganz elementar für die Frage nach der Studienrelevanz. Unbenommen der Frage – das habe ich herausgehört –, dass es einzelne Erwachsene geben mag – wie groß diese Gruppe immer sein mag, ist für mich weiterhin offen –, für die man in der Welt vor Burosumab kein Phosphat und Vitamin D gegeben hätte, habe ich jetzt doch herausgehört, dass in der Regel, wenn die Patienten symptomatisch sind, wenn sie Skelettschmerzen hatten, man in der Welt vor Burosumab – das ist für uns die relevante Frage – diese Patienten mit niedrig dosiertem Phosphat und gegebenenfalls Vitamin D behandelt hat. Das möchte ich hier gerne zusammenfassen und in dem Zuge betonen, dass für die Patienten in der Studie 303, die wir vom pU vorgelegt bekommen haben, das Einschlusskriterium das Bestehen von Skelettschmerzen war. Das heißt, wir haben symptomatische Patienten, die unter Schmerzen leiden. Wir verstehen die Konsensuspapiere, die Leitlinien so, dass man diese Patienten in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, definitiv mit niedrig dosiertem Phosphat behandelt hätte und dass somit der Ausschluss dieser Option in der Studie nicht adäquat ist. Ich sehe auf Basis der heutigen Diskussion keine gegenteilige Meinung, dass wir hier zu dem Schluss kommen sollten, dass die Patienten in der Studie 303 adäquat behandelt worden wären. – Das zu den Erwachsenen.

Zu den Kindern möchte ich betonen: Aus meiner Sicht geht aus dem Protokoll für die Studie 301 hervor, dass man ganz bewusst das Einschlusskriterium $RSS \geq 2,0$ gewählt hat, weil man in einer Vorgängerstudie, nämlich der Studie 201, wo auch Patienten und Patientinnen mit einem niedrigeren RSS-Score eingeschlossen waren, gesehen hat, dass die Effekte bei den

schwerer betroffenen Patienten deutlicher waren. Genau aus diesem Grund hat man sich für das Einschlusskriterium RSS-Score ab 2,0 in der Studie 301 entschlossen. Es ist für uns, unbenommen der Tatsache, dass wir keine positiven Effekte haben, die wir auf diese Patienten mit dem niedrigeren RSS-Score übertragen könnten, weiterhin offen, ob die Daten, die wir aus der Studie 301 sehen, auch für Patienten mit einem RSS-Score < 2 gelten.

Zu den Effekten, die wir bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke sehen. Ergänzend dargestellt haben wir die Körpergröße. Wir müssen auf den Intervallschätzer schauen. Angesichts der Effekte, die wir dort sehen, untere Konfidenzintervallgröße bei der Gehstrecke ein paar Meter, ist für uns leider die klinische Bedeutung dieser Effekte für den Patienten letztlich unklar. Umso mehr ist zu bedauern – es wurde von den Klinikern mehrfach angesprochen, dass sich die Lebensqualität und die Schmerzsymptomatik der Patienten verbessert –, dass wir zu den Kindern keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität und auch nicht zur Schmerzsymptomatik haben. Wir müssen uns für die Nutzenbewertung auf die Daten, auf die Ergebnisse stützen, die wir sehen. Somit sind wir zu dem Urteil gekommen, zu dem wir gekommen sind. – Das wären die Anmerkungen von meiner Seite. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Ich bin zwar Pädiater, aber die Eltern kommen mit. Die sind zu 50 Prozent selber betroffen. Die haben immer Knochenschmerzen. Ich frage: „Warum haben Sie kein Phosphat oder kein Calcitriol?“ Antwort: „Das nützt sowieso nichts.“ Bei den Erwachsenen waren Phosphat und Calcitriol relativ ineffektiv. Und wir wissen, dass, langfristig gesehen, diese Therapie nicht harmlos ist. Deswegen haben viele Kliniker ihre Patienten nicht dazu überredet, das unbedingt zu nehmen, sondern sie waren in der Regel zurückhaltend.

Bezüglich der weniger ausgeprägten Rachitis und der Effektivität können wir berichten, dass bei den 111 Patienten, die in Deutschland eingeschlossen sind, 93 Burosumab bekommen haben. Bei diesen 93 Patienten haben wir als Surrogatparameter – das ist das, was wir in der Klinik nehmen und longitudinal gut verfolgen können – die alkalische Phosphatase als Standard Deviation Score, Set Score, berücksichtigt. Die war im Schnitt bei 2,7. Die war bei allen Patienten erhöht. Sie hat sich bei allen Patienten deutlich reduziert. In diesem Spektrum waren Patienten, die knapp zwei Standardabweichungen hatten, andere Patienten hatten fünf Standardabweichungen. Ob das moderat erhöht war oder sky high, wie der Schwabe sagt, das war egal, das hat sich alles in Richtung Normalität bewegt. Wir sehen ein großes Spektrum – viele haben wir in die Observationsstudie nicht hineinbekommen –, alle Patienten hatten eine Vorbehandlung, und unabhängig davon, wie schwer die Rachitis war, hat sich das bei allen schön normalisiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike.

Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich muss in vollem Umfang bestätigen, etwas Herr Haffner sagt. Was mir ganz wichtig ist: Ich habe Jugendliche ins Erwachsenenalter geführt, 15 oder 20 Erwachsene, wo ich praktisch immer den Rat gegeben habe, niedrig dosiert Phosphat und Calcitriol weiterzugeben. Genau so wie Herr Haffner sagt: Die Patienten haben aus der Erfahrung, dass sie das intestinal nicht vertragen, und die Nephrokalzinose fürchten, nicht weitergeführt. Aber über die Jahre nahmen alle chronisch Schmerzmittel. Es ist überhaupt keine Frage, dass die unterlassene Therapie immer eine Abwägung war: Angst vor Nephrokalzinose und auf der anderen Seite die Schmerzen. Six Minutes Walking Test ist sehr variabel. In meinen Augen ist die Schmerzdokumentation ein ganz wichtiges Kriterium, dass diese jungen Erwachsenen auf jeden Fall eine Therapie brauchen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich will ein bisschen zuspitzen, was meine Vorredner schon gesagt haben, in Bezug auf das, was Frau Preukschat angesprochen hat, zur Standardtherapie oder zur besten Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie, dass alle ab einem bestimmten Schmerzscore im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution hätten bekommen sollen. Man

wird es sicher bei all diesen Patienten erwägen, aber es ist am Ende des Tages die Wahl zwischen Pest und Cholera. Das heißt, selbst diese Patienten würden aufgrund der Nebenwirkungen nicht in jedem Fall eine Phosphattherapie, eine Substitutionstherapie akzeptieren oder tolerieren, trotz der Schmerzen. Das heißt, man bekommt das nicht standardisiert, man kann das nicht pauschalisieren, weder in die eine noch in die andere Richtung. Das ist ganz wichtig zu verstehen. In der Vor-Burosumab-Ära war das nicht möglich. Man musste mit jedem Patienten individuell auf der Grundlage seiner Gesamtsymptomatik und seiner Vorerfahrung das ausdiskutieren und ausmachen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Dazu ergänzend. In einer idealen Welt hätten wir die Daten zur Vergleichsgruppe. Es wird nicht so sein, dass Sie 100 Erwachsene haben, die pro Tag zwei Phosphatdosen und 0,5 Rocaltrol bekommen. Vielmehr haben Sie Patienten, die überhaupt kein Phosphat vertragen, weil sie davon Durchfall bekommen. Sie haben Patienten, die keine Tabletten mehr nehmen können, weil sie die ganze Jugend hindurch mehrfach täglich Tabletten schlucken mussten. Die haben eine Aversion gegen das Einnehmen von Tabletten, dass das nicht geht. Die Schmerzen stehen im Vordergrund. Wenn Sie mit einer konventionellen Therapie anfangen, dauert es drei bis sechs Monate. Das halten die Patienten in der Regel nicht durch. Wenn Sie eine Vergleichstherapie wollen, hätten Sie trotzdem Kraut und Rüben. Sie hätten welche, die ausschließlich Vitamin D bekommen, die nur aktives Vitamin D bekommen, die eine niedrige Dosis Phosphat bekommen, die eine mittlere oder eine hohe Dosis Phosphat bekommen. Sie hätten große Schwierigkeiten, eine halbwegs kohärente Gruppe zusammenzubekommen. Dann ist die Vergleichbarkeit wieder schlecht. Dazu kommen die schon mehrfach angesprochenen Nebenwirkungen. Jetzt zu sagen: „Du musst da durch, klar, wir beobachten die Niere, wir schauen, ob du eine Nephrokalzinose bekommst, weil das wichtig ist, damit wir eine Vergleichsgruppe haben“, kann man nicht machen. Ich glaube, man kann Schwierigkeiten haben, den Zusatznutzen konkret in Zahlen auszudrücken. Es gibt einen Unterschied zwischen einem schwer zu fassenden, nicht beurteilbaren Zusatznutzen oder keinem Zusatznutzen. Für uns in der Klinik sehen wir sowohl bezüglich Applikation als auch Therapietreue oder dem klinischen Bild mit Burosumab einen erheblichen Zusatznutzen. Die Quantifizierbarkeit ist wahrscheinlich schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Vielen Dank. – Es ist natürlich schwierig, im Kindes- und Jugendalter objektivierbare Veränderungen in Bezug auf Lebensqualität, Sechs-Minuten-Gehtest zu machen. Wer selber Kinder hat, weiß, was kommt, wenn er sagt: „Wir gehen in den Zoo“, nämlich: „Nein, das möchte ich nicht.“ Wenn man versucht, den Sechs-Minuten-Gehtest standardisiert zu machen, und man das in einer erfahrenen Unit macht, kann er hilfreich sein. Aber er hängt stark davon ab, wie die Stimmung des Patienten an diesem Tag ist. Dann muss man schauen, wie aussagekräftig das ist. Die Verwendung von Lebensqualitätsscores im Kindes- und Jugendalter ist auch schwierig. Deswegen würde ich sehr bitten, dass man objektivierbare Parameter nimmt, die nicht von anderen Einflussfaktoren abhängig sind, wie man sich gerade fühlt. Man schaut: Was macht die Knochengesundheit, die wir unter Burosumab sehen? Man schaut sich an, welches die Parameter sind, die man dafür nutzt. Das ist zum einen die alkalische Phosphatase, ein Maß für die Osteoblastenaktivität. Wenn die vorher deutlich erhöht war, weil das Missverhältnis aus Kalzium und Phosphat vorhanden war, und die sich unter einer Burosumab-Therapie anhaltend normalisiert, ist das ein ganz wichtiges Kriterium für das Erreichen einer normalen Mineralisation. Diese normale Mineralisation führt längerfristig zu einer Veränderung am Skelettsystem, nachweisbar an dem RSS-Score, der zeigt: Mein Knochen ist nach ein, anderthalb Jahren suffizienter Therapie so mineralisiert wie der von einem Gesunden. Das sind die wesentlichen Dinge, die wir objektivierbar in den Studien anhaltend sehen, die einen großen Nutzen für die Kinder darstellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt erhält Herr Dr. Döb das Wort.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Vielen Dank, an Sie, Frau Preukschat, für Ihre Ausführungen. Ich glaube, das macht deutlich, wie wichtig die Anhörung hier ist, die gerade vor diesem Gremium stattfindet. – Ich möchte an Frau Katzenmaier von unserem Team weiterleiten, die einige Anmerkungen hat, unter anderem zu dem Thema RSS < 2 bei den Kindern.

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Ich möchte gerne auf die Punkte zu sprechen kommen, die eben vom IQWiG angemerkt wurden bezüglich des RSS $\geq 2,0$ und dem Grund für das Einschlusskriterium. Es war methodisch bedingt, dass eine Chance besteht, den primären Endpunkt zu erreichen. Wir haben Langzeitstudien. Die Studie geht über 140 Wochen. Da muss gewährleistet sein, dass man den Effekt auf die Rachitis messen kann. Wir haben mit der Studie 301 eine RCT, das heißt die höchste Evidenzstufe. Wie Herr Maessen vorhin schon erwähnt hat, erreicht ein Großteil dieser Kinder bereits nach 40 Wochen einen RSS < 2,0. Trotzdem sieht man kontinuierlich eine klinische Verbesserung des Gesundheitszustandes. Wir haben auch Subgruppenanalysen vorgelegt für den RSS < 2,5 und den RSS $\geq 2,5$. Analog dazu zeigt sich auch hier bei keinem der Endpunkte eine Effektmodifikation. Dementsprechend hat im Zulassungsverfahren – jetzt läuft gerade die Überführung in die volle Zulassung – auch die EMA keine Daten für diese Patientenpopulation spezifisch gefordert.

Dann würde ich gerne noch auf die letzten beiden Nutzenbewertungsverfahren hinweisen, die Nutzenbewertung aus dem Jahr 2018 mit der 201-Studie als Grundlage und der von 2020, wo exakt die gleichen Daten schon einmal bewertet wurden. Da wurden vom G-BA für diese Patientenpopulation keine Daten gefordert.

Zum Six Minutes Walking Test. Da wurde die untere Grenze des Konfidenzintervalls angesprochen. Ich denke, man muss sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls anschauen, weil es sonst ein sehr einseitiges Bild gibt. Die obere Grenze liegt bei 83 m. Wir sehen bereits innerhalb der 64 Wochen, dass die Kinder deutlich besser laufen können. Wir sehen eine statistisch signifikante Steigerung der Gehfähigkeit. Man muss daran erinnern, dass diese Kinder an erheblichen Ganganomalien leiden, die zu einer Stigmatisierung der Patienten führen. Genau diese Daten wurden schon 2020 nutzenbewertet. Hier wurde uns ein Vorteil für die motorische Funktion attestiert und auch so im Beschluss festgehalten. An den Daten hat sich seitdem nichts geändert. Wir haben heute exakt die gleichen Daten, über die wir diskutieren. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Ist die Burosumab-Therapie eine lebenslange Therapie, die im Kindesalter begonnen und im Erwachsenenalter unbegrenzt fortgesetzt wird? Oder nach welchen Kriterien wird die Therapie abgesetzt? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet diese Frage? – Bitte schön, Herr Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn. – Diese Frage kann man einfach beantworten. Da die Erkrankung lebenslang bestehen bleibt – es ist eine genetische seltene Knochenstoffwechselerkrankung –, ist zumindest die Therapienotwendigkeit über den gesamten Lebenszeitraum vorhanden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Helfert von der Patientenvertretung.

Frau Helfert: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie sehen Sie die Heilungschancen hinsichtlich der Therapieoption, die wir jetzt hier diskutieren, wenn wir Patienten mit Pseudofrakturen oder orthopädischen Operationen, Gelenkersatz, Umstellungsosteotomien etc. haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Hier sehen wir gerade, dass das mit Burosumab sehr gut funktioniert. Ein Teilproblem dieses Skelettphänotyps, die Mineralisationsstörung, Pseudofrakturen, Insuffizienzfrakturen, sind die ausgeprägten Mineralisationsstörungen, die Osteomalazie im Erwachsenenalter. Die können wir mit dem Burosumab tatsächlich gut adressieren. Wir sehen, dass diese Insuffizienzfrakturen mit dem Burosumab regelmäßig ausheilen. Wir sehen tatsächlich – es gibt auch histologische Studien dazu; das wissen alle hier –, dass das gut funktioniert. Man muss natürlich dazusagen, dass das immer nur eine Teilkomponente ist. Das heißt, Dinge wie Gelenkbeweglichkeit, Steifheit oder Schmerzen lassen sich weniger gut adressieren, aber gerade die Skelettprobleme lassen sich sehr gut adressieren. Sie sind zu einem guten Teil für die Beschwerden verantwortlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich kann im Prinzip bestätigen, was Professor Oheim gesagt hat. Das versetzt uns in die Möglichkeit, einem Patienten Operationen, die man früher gemacht hätte, zu ersparen, weil die Frakturen durch den natürlichen Stoffwechsel heilen. Gleichzeitig haben wir die Chance, Operationen, die früher undenkbar gewesen wären, mit denen wir die Lebensqualität der Patienten verbessern, nun mit einer guten Erfolgsaussicht anzugehen. Hier eröffnet sich ein großes Potenzial, der Umstand, dass wir die Mineralisierungsstörung auch bei den Erwachsenen überwinden können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Wir haben jetzt erstmals die Möglichkeit, dass wir Patienten mit Phosphatdiabetes sehen, die gerade Beine haben, was ich 30 Jahre lang nie gesehen habe. Das ist wunderbar. Die Beindeformitäten, die bei Patienten bestehen, die eine Vortherapie haben, verbessern sich deutlich. Kinder, die primär behandelt werden, die [akustisch nicht zu verstehen] ...-Verbindungen, die bereits im ersten Jahr entstehen können, verbessern sich deutlich, und die Knochenschmerzen gehen weg.

Hier reden nur die Ärzte, aber am Ende geht es um die Patienten. Ich wollte Frau Kirchhoff auffordern, ihre Einschätzung von Patientenseite her zu geben. Sie überblicken viele Eltern und Patienten selbst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Haffner, wenn sich Frau Kirchhoff meldet, erhält sie selbstverständlich das Wort. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir nach meinem Empfinden eine ziemliche Abrundung der Anhörung haben. Wir haben so ziemlich alle Aspekte, die im schriftlichen Bereich und in den Stellungnahmen gekommen sind, angesprochen. Patientenvertreter sind immer im Gremium und sollten stets gehört werden. Frau Kirchhoff, wenn Sie etwas dazu sagen wollen, dann sollen Sie es auch tun. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Kirchhoff: Was wir sowohl aus den Stellungnahmen als auch aus dem, was hier gesagt wurde, heraushören, ist das, was wir in der Realität sehen, im Kontakt mit Betroffenen. Die Patienten sprechen von mehr Lebensqualität, von Mobilitätsverbesserung. Damit verbunden sind mehr Unabhängigkeit, mehr Selbstständigkeit und eine höhere Teilhabe. Das sehen wir sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den betroffenen Kindern. Das ist im Wesentlichen das, was wir aus unserer Erfahrung und unserem Kontakt mit Betroffenen sehen. – Frau Helfert, hast du noch etwas zu ergänzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein, jetzt ergänzen wir bitte nicht mehr. Sie haben die Gelegenheit gehabt. Wir haben jetzt Viertel nach eins. Normalerweise dauern diese Anhörungen eine Stunde. Wir haben schon deutlich überzogen. Ich möchte Herrn Döb jetzt die Gelegenheit zur abschließenden Stellungnahme aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers geben. Es ist viel diskutiert worden, und es sind zahlreiche Aspekte angesprochen worden, die in den schriftlichen Stellungnahmen der Kliniker, aber auch von

Ihnen, vom pU, gebracht worden sind. Deshalb, Herr Dr. Döb, haben Sie nun die Gelegenheit, alles zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Zahn, für die Möglichkeit der Zusammenfassung. – Ich versuche mich so schnell wie möglich durchzuhangeln. Wir hatten Gelegenheit, wie Sie schon gesagt haben, gemeinsam die angesprochenen Punkte aus den Stellungnahmen zu diskutieren, darüber hinausgehende Fragen zu beantworten. Der Rickets Severity Score insbesondere bei den Kindern kam zur Sprache. Auch die Behandlung der adulten Patienten in der Erwachsenenindikation war ein sehr großes Thema, insbesondere die Phosphattherapie. Das ist von den Experten aus der Klinik sehr gut dargestellt worden, auch was die Nebenwirkungen der Phosphattherapie angeht. Zum Schluss hatten wir die Frage: Wie sieht es mit den tatsächlichen Heilungschancen für die Betroffenen aus? Hier hatten wir einen schönen Querschnitt aus der klinischen Expertise gehabt. Vielen Dank auch an Frau Kirchhoff für ihre Zusammenfassung.

Wir haben sehr viel über die Details unserer pivotalen Studien gesprochen, insbesondere über die 301-Daten, die 64-Wochen-Daten, und darüber hinaus über die 140-Wochen-Daten, wo wir Erfahrungen mit Burosumab aus klinischen Studien haben. Wir haben über die Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie 301 insbesondere bei Kindern gesprochen, den Six Minutes Walking Test, Körpergröße, z-Score. Dazu haben wir viel Expertise gehört. Wir haben die Fragen der bisherigen Versorgung mit Burosumab in Deutschland, dessen Wirksamkeit, Sicherheit und auch beträchtlichen Zusatznutzen in der klinischen Praxis sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch wie bei Erwachsenen erörtert. Die aus unserer Sicht unzureichende Weiterführung einer Therapie mit Phosphat bei Nichterreichen von Therapiezielen und das damit verbundene Sicherheitsrisiko war immer der Punkt, der mit teilweise schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Nephrokalzinosen oder Hyperparathyreoidismus zusammenhängt. Wir haben auch über die Anerkennung der Phase-III-Studie 303 in der Bewertung der Erwachsenenindikation mit Best Supportive Care als einzige angemessene Vergleichstherapie diskutiert.

Insgesamt sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Betroffenen mit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und auch bei Erwachsenen. Durch die verfügbaren Daten unserer aktiv kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien sehen wir insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte RSS, Serumphosphatlevel – darüber haben wir heute nicht ausführlich diskutiert –, Lebensqualität und auch Nebenwirkungen, wie schon angesprochen, im Rahmen der verwendeten Messinstrumente. Sie sind bestätigt. Wir hoffen, dass der G-BA hier zu gleichen konsistenten Schlüssen wie in der Vergangenheit kommt.

Zusammenfassend sehen wir den Wert unseres Produktes wie folgt. Crysvida ist ein wirksames Produkt in einem Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfülltem Bedarf, das eine gute Sicherheit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als 160 Wochen bei Kindern und 96 Wochen bei Erwachsenen gezeigt hat. Vier Jahre weltweite Versorgungswirklichkeit zeigen in der Tat keine Therapieabbrüche, was die gewonnenen Erkenntnisse aus den Phase-III-Studien eindrucksvoll bestätigt. Dies führt aktuell dazu, dass Burosumab in die S1-Leitlinie der DGKED als Erstlinientherapie aufgenommen wird und seitens der EMA die Erfüllung aller Bedingungen des Conditional Approval anerkannt wird. Die vollständige Zulassung durch das PRAC wird empfohlen. Ich habe es bereits am Anfang gesagt: Wir als Zulassungsinhaber haben das bereits beantragt.

Crysvida ist die einzige zielgerichtete, kausale Behandlung der XLH, die eine wesentliche Heilung von Rachitis, von Frakturen und Pseudofrakturen induzieren kann. Crysvida ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel normalisiert und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit zur Behandlung der XLH erzielt. Das ist in allen bisherigen Studien zu erkennen und aus der klinischen Wirklichkeit bestätigt worden. Die Evidenzlage wird weiter

verbessert. Wir arbeiten insbesondere an den Registerstudien, die von Herrn Haffner erwähnt wurden. Wir haben eine Studie unterstützt, die die deutsche Versorgungsrealität abbildet, nämlich die BurGER-Studie, die in der Stellungnahme von uns mit eingereicht wurde. Crysvita verbessert wesentlich die Lebensqualität durch die erhöhte Funktionsfähigkeit, bessere Compliance, reduzierte Schmerzen. Das gilt für beide Indikationen, sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen. Die Heilung der Rachitis und auch die Heilung von Pseudofrakturen und Frakturen ist möglich – ich habe das bereits erwähnt – und durch Burosumab mehrfach gezeigt. Ganz aktuell gibt es einen entsprechenden Fallbericht, der dieses Thema aufgreift.

Burosumab ist gut verträglich. Wir vermeiden häufig auftretende Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten, also der Phosphattherapie, wie Nephrokalziosen, ektopische Mineralisierung oder auch den Hyperparathyreoidismus, der als wesentlicher Punkt zu nennen ist. Crysvita ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet Ärzten die Flexibilität bei der Dosierung, um letztendlich das volle Wirkpotenzial auszuschöpfen. Durch all diese evidenzbasierten nachgewiesenen Vorteile ermöglicht die Behandlung mit Crysvita den Betroffenen wieder die soziale Teilhabe und eine Rückkehr zu einem normalen Leben. Wir haben das eben noch einmal gehört.

All das zusammengenommen ergibt für die Betroffenen zum ersten Mal eine wirklich kausale und wirksame Therapieoption und auch die Chance, die Symptomatiken der Erkrankung XLH mit all ihren heute diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. Unsere Verpflichtung, den Betroffenen ein Stück normales Leben zu ermöglichen, ist das Leitmotiv für unser Engagement in der Zukunft, damit wir – das möchte ich als Schlusswort aufgreifen – noch mehr Wirbelwinde im positiven Sinne in der Zukunft sehen, wie Herr Haffner das dargestellt hat. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für diese Zusammenfassung. – Ich möchte mich bei allen Teilnehmern für ihre Beiträge ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, die einen großen Teil der Anhörung gestaltet haben. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in die weitere Arbeit und die Bewertung einfließt. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag.

Die Anhörung ist hiermit beendet.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 Burosumab

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Burosumab [X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Arzneimittel zur Behandlung X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie: <i>siehe Übersicht II:</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für: - 38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. <i>Burosumab (Beschluss vom 04.10.2018)</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab M05BX05 Crysvita®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.
Natrium-glycerophosphat-Ampulle B05XA14 Fresenius	Zur Phosphatsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, schwere Hypophosphatämien. (Stand FI: August 2015)
Natriumphosphat Braun B05XA09	Ersatz von Phosphat bei Mangelerscheinungen (Stand FI: Mai 2015)
Calciumchlorid-Dihydrat/ Magnesiumchlorid-Hexahydrat B05ZB Phoxilium®	Phoxilium® ist für die Anwendung bei Patienten mit normwertigen Kalium- und Phosphat-Konzentrationen im Blut oder bei Hypophosphatämie bestimmt. (Stand FI: September 2017)
Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat G04BC Reducto®-spezial	– Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens – Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann. (Stand FI: Februar 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Februar 2020

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-003 (Burosumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	11
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkaline Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTH	Parathyroid Hormone
rhGH	recombinant human growth hormone
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XLH	X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (X- linked hypophosphataemia)

1 Indikation

Zur Behandlung von XLH bei Kindern ab 1 Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hypophosphatämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 128 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens

nicht quantifizierbar

G-BA, 2018 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018

Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind:

38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Haffner D et al., 2019 [3].

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop recommendations for the diagnosis and management of patients with XLH.

Endorsed by the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the European Society of Endocrinology (ESE), the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo- ERN), the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), the International Osteoporosis Foundation (IOF) Skeletal Rare Diseases Working Group, the European Calcified Tissue Society (ECTS), the European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, the European Society of Craniofacial Surgery, the European Society for Paediatric Neurosurgery and the European Federation of Periodontology (EFP)

Methodik

We followed the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines

- Repräsentatives internationales Gremium mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Finanzierung durch European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)).
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz; jedoch keine systematische Auswahl beschrieben.
- Formale Konsensusprozesse (5-Punkte Skala; Delphi Methode; 70% Konsens erforderlich); kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist jedoch lediglich in den Textpassagen dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität ist beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed database was searched until 26 June 2018

Keine Verknüpfung der Literatur mit den Empfehlungen, allerdings Literatur verknüpft mit Textpassagen.

LoE/GoR

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation Strong recommendation	

Fig. 1 | **Determining levels of evidence and strength of recommendations (American Academy of Pediatrics grading matrix)**. Reproduced with permission from REF.³⁰: *Pediatrics* 140, e20171904 Copyright © 2017 by the AAP.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Es wurde nur 1 Datenbank durchsucht
- Systematische Auswahl der Evidenz nicht beschrieben und keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturstellen
- Kein externes Begutachtungsverfahren

Recommendations for treatment in children

We recommend treating children with overt X- linked hypophosphataemia (XLH) phenotype with a combination of oral phosphorus (phosphate salts) and active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) as soon as diagnosis is established (grade B, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of 20–60 mg/kg body weight daily (0.7–2.0 mmol/kg daily) of elemental phosphorus in infants and preschool children, which should be adjusted according to the improvement of rickets, growth, alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) levels (grade C, moderate recommendation)

We recommend phosphate supplements should be taken as frequently as possible, for example, 4–6 times daily in young patients with high ALP levels. The frequency can be lowered to 3–4 times daily when ALP has normalized (grade B, moderate recommendation)

We recommend a progressive increase in the dose of phosphate supplements in cases of insufficient clinical response but avoidance of doses >80 mg/kg daily (based on elemental phosphorus) to prevent gastrointestinal discomfort and hyperparathyroidism. If these adverse effects are present, treatment should be adjusted by decreasing the dose and/or increasing the frequency (grade C, moderate recommendation)

We recommend the use of low doses in patients with mild phenotypes, for instance, infants diagnosed by family screening (grade C, moderate recommendation)

We recommend an initial dose of calcitriol of 20–30 ng/kg body weight daily or alfacalcidol of 30–50 ng/kg body weight daily. Alternatively, treatment can be started empirically at 0.5 µg daily of calcitriol or 1 µg of alfacalcidol in patients >12 months old and adjusted on the basis of clinical and biochemical responses (grade C, moderate recommendation)

With respect to secondary hyperparathyroidism, we recommend the following:

- Patients on conventional treatment with elevated PTH levels should be managed by increasing the dose of active vitamin D and/or decreasing the dose of oral phosphate supplements (grade C, moderate recommendation)
- Treatment with calcimimetics might be considered in patients with persistent secondary hyperparathyroidism despite the above- mentioned measures (grade D, weak recommendation). Cinacalcet should be used with caution in XLH, as it has been associated with severe adverse effects, namely, hypocalcaemia and increased QT interval (grade X, strong recommendation)
- Parathyroidectomy should be considered in case of tertiary hyperparathyroidism (persistent hypercalcaemic hyperparathyroidism) despite optimized active vitamin D and cinacalcet therapy (grade C, moderate recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency (grade C, weak recommendation)

We do not recommend routine calcium supplementation in children with XLH, but a dietary evaluation of daily calcium intake should be performed (grade D, weak recommendation)

We recommend that treatment plans should be discussed in a multidisciplinary team setting before surgery; we also suggest that active vitamin D supplementation should be decreased or stopped if patients are immobilized for a long period; therapy should be restarted as soon as the patient resumes walking (grade D, weak recommendation)

Recommendations for growth hormone

We do not recommend routine treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) for patients with X- linked hypophosphataemia (XLH) (grade C, weak recommendation)

Children with short stature might be considered for rhGH therapy, provided that levels of alkaline phosphatase and parathyroid hormone are well controlled (grade C, weak recommendation)

Recommendations for conventional treatment in adults

We recommend treatment in symptomatic adults with X- linked hypophosphataemia (XLH) by active vitamin D together with oral phosphorus (phosphate salts) to reduce osteomalacia and its consequences and to improve oral health (grade B, moderate recommendation)

We do not recommend routine treatment of asymptomatic adults with XLH (grade C, moderate recommendation)

We recommend using substantially lower doses of active vitamin D and oral phosphate than are used in children (grade C, moderate recommendation). We recommend a dose range of 750–1,600 mg daily (based on elemental phosphorus) for phosphate and of 0.50–0.75 and 0.75–1.5 µg daily for calcitriol and alfacalcidol, respectively (grade C, weak recommendation)

We recommend reducing doses of active vitamin D in patients in whom long- term immobilization is anticipated, to prevent hypercalciuria and hypercalcaemia (grade D, weak recommendation)

We recommend stopping phosphate supplements in patients with markedly increased parathyroid hormone levels (grade C, moderate recommendation)

We suggest that active vitamin D might be given without phosphate supplements to adult patients with secondary hyperparathyroidism if careful follow- up is provided (grade D, weak recommendation)

We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency; we also suggest ensuring normal calcium intake (grade C, weak recommendation)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020)
am 07.01.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypophosphatemia] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Rickets] explode all trees
3	(hypophosphatemi* OR hypophosphataemi*):ti,ab,kw
4	(rickets):ti,ab,kw
5	(xlh OR xlhr):ti,ab,kw
6	(phosphate NEXT diabetes):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	hypophosphatemia[MeSH Terms]
2	rickets[MeSH Terms]
3	(hypophosphatemi*[Title/Abstract] OR hypophosphataemi*[Title/Abstract])
4	rickets[Title/Abstract]
5	(xlh[Title/Abstract] OR xlhr[Title/Abstract])
6	phosphate diabetes[Title/Abstract]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage I zum Abschnitt F: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht), letzte Änderung in Kraft getreten am 9. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Oktober 2018 – Burosumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-359/2018-10-04_Geltende-Fassung_Burosumab_D-349.pdf.
3. **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455.